

**ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **INFANTE HERRERO, SONSOLES**

D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*749M

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**

DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 29/03/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **LYDIA ZAPATERO REMÓN // JOSE MANUEL ZUBELDIA ORTUÑO**.

Sobre el siguiente tema: **ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO**

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 29 de MARZO de 2019

EL PRESIDENTE



Fdo.: MARIA MOTSERRAT FERNANDEZ RIVAS  
CIRERUELO ORTEGA

EL SECRETARIO



Fdo.: DARIO ANTOLIN AMERIGO

EL VOCAL



Fdo.: MARIA JOSE

Con fecha 24 de abril de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"  
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,



Fdo.: INFANTE HERRERO, SONSOLES

La Secretaria de la Comisión Delegada



<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de abril, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *INFANTE HERRERO, SONSOLES*, el día 29 de marzo de 2019, titulada *ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***

Alcalá de Henares, 24 de abril de 2019

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



*F. Javier de la Mata*

F. Javier de la Mata de la Mata

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: INFANTE HERRERO, SONSOLES

Secretario del Tribunal: DARIO ANTOLIN AMERIGO

Directores de Tesis: LYDIA ZAPATERO REMÓN // JOSE MANUEL ZUBELDIA ORTUÑO





Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario



**Universidad  
de Alcalá**

**Programa de Doctorado en Ciencias  
de la Salud**

**ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR  
PROTEÍNAS DE PESCADO**

**Tesis Doctoral presentada por  
SONSOLES INFANTE HERRERO**

**Año 2019**



**Universidad  
de Alcalá**

**Programa de Doctorado en Ciencias  
de la Salud**

**ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR  
PROTEÍNAS DE PESCADO**

**Tesis Doctoral presentada por  
SONSOLES INFANTE HERRERO**

**Dirigida por:**

**Dra. LYDIA ZAPATERO REMÓN**

**Dr. JOSÉ MANUEL ZUBELDIA ORTUÑO**

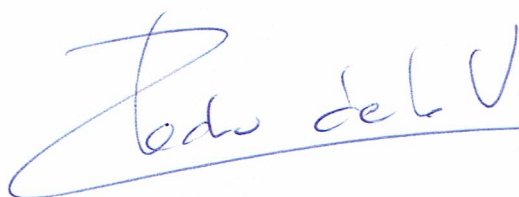
**Tutor: Dr. JESÚS TORNERO MOLINA**

**Alcalá de Henares, 2019**

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**INFORMA** que la Tesis Doctoral titulada **ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO**, presentada por Dña. **SONSOLES INFANTE HERRERO**, bajo la dirección de la Dra. Dña. Lydia Zapatero Remón y del Dr. D. José Manuel Zubeldia Ortuño, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 14 de diciembre de 2018.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo





Dña. Lydia Zapatero Remón, D. José Manuel Zubeldia Ortuño y D. Jesús

Tornero Molina

**CERTIFICAN:**


Que el presente trabajo de investigación titulado **Enterocolitis Inducida por Proteínas de Pescado**, ha sido realizado bajo su dirección por la Licenciada en Medicina Dña. Sonsoles Infante Herrero, y reúne todos los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que así conste a todos los efectos, se extiende la presente certificación en Alcalá de Henares, Madrid, a 30 de noviembre de 2018.

Dña. Lydia Zapatero Remón

D. José Manuel Zubeldia Ortuño

D. Jesús Tornero Molina

 **Clas 1106939001S**  
Dr. Jesús Tornero Molina  
Col. 13/02777-6

*A Josemi, Coque y Ali, lo mejor que me ha pasado en la vida.*

*A mis padres, un punto de apoyo con el que mover el mundo.*

*A Inés y al Rivas, gracias por haberme hecho sentir siempre como una hija  
más.*

*A mi hermano Jose y a Aphy, siempre amigos; y a la pequeña Claudia, espero  
que cuando tengas edad de leer esta tesis ya no llores nada más verme.*

*A Suti y a Dani, la vida es un gran juego.*

*A mis perros.*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a los directores de esta Tesis, Lydia Zapatero y José Manuel Zubeldia, el tiempo dedicado y la ayuda inestimable que me han prestado, por sus sabios consejos y por las correcciones que siempre fueron para mejor.

Lydia: mi mentora y amiga. Gracias por tus siempre acertadas puntualizaciones, por todo el apoyo, ¡que ha sido mucho!, por estar siempre ahí y por todas tus enseñanzas; para bien o para mal, prácticamente todo lo que sé de alergia en niños te lo debo a ti. No hay palabras para expresar todo mi agradecimiento, **GRACIAS**.

José Manuel: muchas gracias por tu apoyo desde el inicio de este proyecto, por todas las correcciones, aunque algunas fueran en chino, y por tu continua disponibilidad, acertados consejos y por ayudarme a sacar lo mejor de mí.

A ambos, os tengo que agradecer la ayuda inestimable que me habéis prestado para que este trabajo saliera adelante. Gracias también por las tildes ausentes, espero que no quede ni una **más**.

A Jesús Tornero, gracias por implicarte en el momento que más lo necesitaba.

A Guadalupe Marco, gracias por las clases de estadística, por el análisis de los datos, por aguantar la persecución a la que te he sometido. Sin ti este trabajo jamás habría sido posible.

A mis compañeros del Hospital Infantil, que han tenido que soportar desde el comienzo hasta el final todos los estados de ánimo correspondientes a un proyecto de semejante envergadura. Gracias a todos por implicaros en el manejo de estos niños. Gracias Inés, Juana, Elena, M<sup>a</sup> Ángeles, Teresa,

Patricia, Paquita, Loli, Marta y Rocío. Gracias Petra por ese café matinal diario. Gracias Vicky por el apoyo, ¡mucho ánimo, ya te queda menos!, gracias Alberto por tus siempre útiles consejos y por esos “GIFs” que en más de una ocasión han desatado una inoportuna carcajada, gracias Paula y Cristina por haber tenido tiempo para escucharme, consolarme y animarme, por esos “chupachuses de cereza” y por esas risas en los momentos de desesperación incoercible. Gracias a todos por el fabuloso trabajo en equipo y esos bocadillos de salchichón. Es un honor trabajar y aprender a vuestro lado.

Al resto de mis compañeros del Servicio Alicia, Blanca, Elena, Fran, Manolo, Marta Elena, Roberto y Patricia, por escucharme, una y otra vez, sin rechistar, hablar de este tema en las sesiones del Servicio. Gracias a todos por las enseñanzas a lo largo de estos años.

A Pilar Tornero le tengo que dar las gracias por todo lo que he aprendido a su lado, por estar siempre dispuesta para resolver cualquier duda y sobre todo gracias por tu apoyo en los momentos más oscuros. Como ya te dije, este año nos hemos abrazado y consolado más de lo que deberíamos y te agradezco de todo corazón que siempre estuvieras a mi lado.

A M<sup>a</sup> Luisa Baeza, gracias por estar siempre disponible y por ayudarme a enfocar lo desenfocado.

A Cristóbal, por sus correcciones lingüísticas y por ayudarme a que este trabajo quedase escrito en perfecto castellano sin barbarismos.

A mi gran familia, que no es griega, pero lo parece. Por las risas en los malos momentos, por la unidad que nos caracteriza, quizá en ocasiones demasiada, pero sobre todo por desengrasar los momentos más difíciles. A los que, desgraciadamente, ya no están, vivir en los corazones de los demás no es morir, es vivir para siempre.

Gracias a mis padres por haberme ayudado a convertirme en la persona y en el Médico que soy, gracias mamá por enseñarme a amar y a disfrutar de la

Alergología. No tengo palabras suficientes para expresaros mi gratitud. Os quiero.

A mi hermano Jose, gracias por ayudarme a desentrañar los misterios de los programas informáticos, aunque fuera en los lugares más inhóspitos.

A mis hijos, sin duda grandes afectados por el tiempo dedicado a este trabajo, espero poder compensárselo con creces. Y, como no, a mi Josemi, a pesar del cual, pero sin el que esta Tesis jamás habría sido completada. Gracias por conocerme mejor de lo que me conozco a mí misma, gracias por tu pragmatismo y por simplificar, como nadie, las tareas que, a priori, parecían más titánicas, y por estar siempre junto a mi. Con vosotros la vida tiene sentido. Sois lo mejor que me ha ocurrido en la vida. Os quiero.

Y por supuesto, gracias a todos los padres y niños que a lo largo de estos años han confiado en nosotros, a pesar de las horas interminables en el hospital de día y, el no siempre final deseado de las pruebas de exposición oral controlada.

Gracias a todos por estar ahí.

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>x</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>xi</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>xii</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>xiv</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>xviii</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>22</b>
1.1 Antecedentes históricos .....	23
1.2 Definición.....	28
1.3 Epidemiología.....	28
1.4 Fisiopatología .....	30
1.5 Agentes causales de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta.....	34
1.5.1 Enterocolitis inducida por proteínas de leche de vaca/soja .....	35
1.5.2 Enterocolitis inducida por proteínas de alimentos sólidos.....	35
1.5.3 Diferencias geográficas de los desencadenantes de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta.....	36
1.6 Manifestaciones y presentaciones clínicas .....	37
1.6.1 Enterocolitis aguda inducida por proteínas de la dieta.....	38
1.6.2 Enterocolitis crónica inducida por proteínas de la dieta .....	38
1.6.3 Enterocolitis atípica inducida por proteínas de la dieta .....	39
1.7 Diagnóstico de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta .....	41
1.8 Diagnóstico diferencial .....	43
1.9 Historia natural de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta .....	46
1.10 Tratamiento de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta .....	47
1.10.1 Medidas generales .....	47
1.10.2 Tratamiento farmacológico.....	48
1.11 Manejo dietético .....	48
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>50</b>
2.1 Justificación del estudio .....	51
2.2 Hipótesis de trabajo.....	52
2.3 Objetivos que se desean alcanzar .....	52
<b>3. MÉTODOS .....</b>	<b>54</b>
3.1 Diseño del estudio.....	55

3.2 Pacientes.....	55
3.3 Metodología del estudio .....	55
3.4 Pescados estudiados .....	59
3.5 Aspectos éticos .....	61
3.6 Análisis estadístico.....	61
3.6.1 Organización y depuración de los datos .....	61
3.6.2 Aplicación de las técnicas estadísticas .....	61
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>
4.1 Características de nuestra población.....	64
4.2 Pescados implicados en el comienzo de la enfermedad .....	66
4.3 Prueba de exposición oral controlada.....	67
4.3.1 Adquisición de tolerancia (parcial o completa) en nuestra población .....	67
4.3.2 Comparación de la metodología de la prueba de exposición oral controlada .....	71
4. 4 Alternativas a la dieta restrictiva.....	75
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>77</b>
5.1 Incidencia de la enterocolitis inducida por proteínas de pescado .....	78
5.2 Retraso en el diagnóstico de la enterocolitis inducida por proteínas de pescado .....	79
5.3 Síntomas de la enterocolitis inducida por proteínas de pescado .....	79
5.4 Edad de comienzo de la enterocolitis inducida por proteínas de pescado .....	82
5.5 Predisposición por género y coexistencia de enfermedades atópicas en la enterocolitis inducida por proteínas de pescado .....	82
5.6 Coexistencia con enterocolitis inducida por proteínas de otros alimentos.....	83
5.7 Manejo dietético de la enterocolitis inducida por proteínas de pescado .....	85
5.8 Adquisición de tolerancia en la enterocolitis inducida por proteínas de pescado .....	86
5.9 Metodología de la prueba de exposición oral controlada en la enterocolitis inducida por proteínas de pescado .....	87
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>93</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>96</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>103</b>
8.1 Formulario de recogida de datos.....	104
8.2 Consentimientos informados.....	109
8.3 Producción científica .....	115



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mecanismos inmunológicos de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta .....	34
<b>Figura 2.</b> Diferencias geográficas de los alimentos responsables de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta.....	36
<b>Figura 3.</b> Diagrama de flujo para identificar diferentes subgrupos de enterocolitis inducida por proteínas de la dieta mediante el análisis de dos variables clínicas.....	40
<b>Figura 4.</b> Metodología utilizada en las pruebas de exposición oral controlada. ....	58
<b>Figura 5.</b> Clasificación de los peces. ....	59
<b>Figura 6.</b> Pescados implicados en el comienzo de la enfermedad. ....	66
<b>Figura 7.</b> Distribución de la población según el número de pescados implicados en el comienzo. ....	66
<b>Figura 8.</b> Adquisición de tolerancia (completa/parcial) o persistencia de intolerancia.....	68
<b>Figura 9.</b> Diagrama de flujo de las pruebas de exposición oral controlada realizadas en nuestra población .....	69
<b>Figura 10.</b> Adquisición de tolerancia, total o parcial, en nuestra población.....	70
<b>Figura 11.</b> Gravedad de la reacción en función de la metodología utilizada....	74
<b>Figura 12.</b> Necesidad de derivación al Servicio de Urgencias u hospitalización tras la realización de la prueba de exposición oral controlada .....	75
<b>Figura 13.</b> Resultados de la prueba de exposición oral controlada desglosados por pescados.....	76
<b>Figura 14.</b> Número de casos nuevos de enterocolitis inducida por proteínas de pescado diagnosticados anualmente.....	78
<b>Figura 15.</b> Algoritmo de manejo propuesto para los pacientes diagnosticados de enterocolitis inducida por proteínas de pescado.....	92

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios diagnósticos para los pacientes con sospecha de enterocolitis inducida por proteínas de la dieta .....	42
<b>Tabla 2.</b> Diagnóstico diferencial de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta. ....	45
<b>Tabla 3.</b> Clasificación de los pescados estudiados. ....	60
<b>Tabla 4.</b> Características demográficas y clínicas de la población estudiada....	65
<b>Tabla 5.</b> Pescados utilizados en la pruebas de exposición oral controlada.....	73

## ABREVIATURAS

**CIE-10:** Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición.

**DE:** Desviación estándar.

**EIPD:** Enterocolitis inducida por proteínas de la dieta.

**FPIES:** *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*, Síndrome de Enterocolitis Inducida por Proteínas de la Dieta.

**Fn14:** *Fibroblast growth factor-inducible 14*, factor de crecimiento inducible de fibroblastos-14.

**HLA-DR:** Antígenos leucocitarios humanos-DR.

**IFN- $\gamma$ :** Interferón gamma.

**IgA:** Inmunoglobulina A.

**IgE:** Inmunoglobulina E.

**IL-3:** Interleucina 3.

**IL-4:** Interleucina 4.

**IL-5:** Interleucina 5.

**IL-6:** Interleucina 6.

**IL-13:** Interleucina 13.

**IL-17:** Interleucina 17.

**IQR:** Rango intercuartílico o amplitud intercuartil.

**OR:** *Odds Ratio*, razón de probabilidades.

**PEOC:** Prueba de exposición oral controlada.

**PMN:** Leucocitos polimorfonucleares.

**RR:** Riesgo relativo.

**TIA 1:** *T-cell intracellular antigen 1*, antígeno intracelular de células T-1.

**TGF- $\beta$ :** Factor de crecimiento transformador beta.

**Th1:** Linfocitos T *helper* 1.

**Th2:** Linfocitos T *helper* 2.

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa

**TWEAK-Fn14:** *Tumor Necrosis Factor-like weak inducer of apoptosis*, inductor débil de apoptosis similar al TNF.

# RESUMEN

---

*"Happiness can be found, even in the darkest of times, if one  
only remembers to turn on the light".*

Harry Potter and the prisoner of Azkaban. J. K. Rowling.

La enterocolitis inducida por proteínas de la dieta (EIPD) es una alergia gastrointestinal no mediada por IgE que cursa con manifestaciones exclusivamente digestivas y que aparece, fundamentalmente, en la infancia.

Las manifestaciones clínicas de la EIPD son vómitos tardíos recurrentes, diarrea, letargo, palidez e hipotensión que pueden progresar a un estado de deshidratación y shock hipovolémico. Puede asemejarse a los síntomas de un shock séptico, siendo éste, uno de los diagnósticos diferenciales de esta enfermedad. Los síntomas se repiten cada vez que el niño consume el alimento causal y desaparecen una vez que éste es retirado de la dieta.

A pesar del aumento de las publicaciones científicas, referentes a esta enfermedad, en los últimos años, todavía no está bien establecida su prevalencia, características clínicas y fisiopatología.

Los alimentos más frecuentemente implicados en esta enfermedad son la leche de vaca y la soja. Entre los alimentos sólidos destaca el arroz, sin embargo, existen diferencias en función del área geográfica. De hecho, en la zona mediterránea, el pescado es el alimento que con más frecuencia produce EIPD.

El pronóstico de la EIPD depende del alimento causal y en el caso de la enterocolitis inducida por proteínas de pescado, éste no parece tan favorable y no siempre se supera la enfermedad.

El único tratamiento disponible actualmente es la evitación del alimento responsable de los síntomas. En nuestro medio, eso implica que los niños deben realizar una dieta completamente exenta de pescado hasta la resolución de la enfermedad.

No existe ningún marcador diagnóstico ni pronóstico de la evolución de la enfermedad, por lo tanto, todos los niños deben pasar por una prueba de exposición oral controlada (PEOC) con el alimento causal al menos en una

ocasión. Esta prueba no está exenta de riesgos pudiendo desencadenar síntomas moderados y graves tras la misma.

El objetivo del presente estudio fue establecer la necesidad o no de la realización de una dieta completamente exenta de pescado en el caso de los niños diagnosticados de enterocolitis inducida por proteínas de este alimento, así como establecer una metodología más segura y eficaz para la realización de la PEOC.

Para ello, realizamos un estudio ambispectivo y observacional, en el que se incluyeron todos los niños diagnosticados de enterocolitis por pescado en un periodo de 20 años.

Se recogieron las características demográficas y clínicas, los pescados más frecuentemente implicados en el inicio, y la edad de tolerancia completa (tolerancia a todos los pescados) o parcial (tolerancia a algún pescado diferente filogenéticamente del implicado). Se recogieron los pescados que fueron mejor tolerados por los niños que no superaron por completo la enfermedad. Se realizó una PEOC en aquellos casos en los que estaba indicada con finalidad diagnóstica y, durante el seguimiento, para comprobar si se había superado o no la enfermedad o para procurar una alternativa dietética.

A lo largo del estudio, la PEOC se realizó siguiendo dos metodologías diferentes. Comparamos los dos métodos con el fin de evaluar el perfil de seguridad y establecer si había diferencia en la gravedad de los síntomas presentados en función de cómo se realizó la prueba. El Método 1 consistió en dar dosis crecientes del alimento cada 30 minutos, consumiéndose la ración completa en el mismo día, y el Método 2 que consistió en dar una dosis única al día en 2 o 3 días no consecutivos.

Se incluyeron 80 niños en el estudio con una mediana de edad al comienzo de los síntomas de 10 meses. Los pescados más frecuentemente implicados en el comienzo de la enfermedad fueron merluza (*Merluccius*

*merluccius*), gallo (*Lepidorhombus boschii*) y lenguado (*Solea solea*) y los mejor tolerados por aquellos niños que no superaron por completo la enfermedad o que alcanzaron la tolerancia parcial antes que la completa, fueron el atún en conserva (*Thunnus albacares*) y el pez espada (*Xiphidias gladius*), fundamentalmente.

El 76% de los niños alcanzaron algún tipo de tolerancia. La edad de tolerancia completa en nuestra población fue de cuatro años mientras que la edad de tolerancia parcial fue de tres años. Cuando se probó primero un pescado alternativo, diferente al implicado en el comienzo de los síntomas, la probabilidad de no presentar síntomas en la PEOC fue cuatro veces mayor que cuando se probó primero el pescado implicado.

Cuando analizamos la metodología de la PEOC objetivamos que sí hay diferencias en el perfil de seguridad y en cuanto a la gravedad de los síntomas en función de si la ración completa se administró en un solo día o fraccionada en varios días, que es el método propuesto en nuestro estudio.

Con este trabajo podemos concluir que, no es necesario realizar una dieta completamente restrictiva en el caso de los niños con enterocolitis inducida por proteínas de pescado, ya que hay algunos pescados que pueden ser tolerados, y que con la metodología para la PEOC propuesta en el presente estudio se mejora la seguridad de la prueba.



## SUMMARY

---

*“La felicidad se puede hallar hasta en los más oscuros momentos, si somos capaces de usar bien la luz”.*

Harry Potter y el prisionero de Azkaban. J. K. Rowling.

Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) is an uncommon non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity that typically appears in the first year of life.

FPIES symptoms consist on recurrent delayed vomiting, diarrhea, lethargy, pallor, hypotension, and may progress to a state of dehydration and hypovolemic shock. It can resemble a septic shock and that should be the first differential diagnosis. The clinical features repeat every single time the child eats the culprit protein and is totally resolved once this food is removed from the diet.

Although several reports have been published in the past few years, there is still a lack of knowledge about this syndrome, its epidemiology, and its clinical characteristics.

The most frequent offending foods are cow's milk and soy. Among the solid foods, rice is one of the most causative foods, but it varies depending on the geographic area. Recent researches show that fish is one of the most important triggers of FPIES in the Mediterranean countries, mainly Spain or Italy.

The prognosis of FPIES depends on the causative food and in the case of FPIES due to fish, it does not seem so favourable and the disease is not always outgrowth.

The only treatment available is the avoidance of the offending food responsible for the symptoms. That means that children with FPIES by fish should have a completely free-fish-diet until they outgrown the disease.

There is not a specific biological marker for the disease that allows us to confirm or to predict when tolerance to the offending food has been achieved. This is the reason why patients with FPIES should undergo an oral food

challenge (OFC) at least once. The OFC is not lack of risk and many patients develop moderated and severe symptoms after this procedure.

We sought to evaluate if it is necessarily or not to avoid all the fish and establish the safety of a new OFC protocol in children diagnosed of FPIES by fish.

An ambispective study was performed over a period of 20 years. We included all children diagnosed with FPIES by fish at our Pediatric Allergy Unit from January 1996 to March 2017.

A detailed clinical history was performed. The offending fish, age and symptoms at debut, coexistence of other atopic diseases, FPIES to other foods, and IgE-mediated fish sensitization were registered. During the follow-up, in those cases where an oral food challenge (OFC) was indicated, it was performed with the culprit fish or other fish in order to verify if tolerance to the offending fish had been achieved or to verify tolerance to another kind of fish.

The OFC was performed in two different ways. We compared the two methodologies used in the OFC: Method 1 that consisted in giving several doses over 30 minutes in the same day *versus* Method 2 that consisted in giving a unique dose per day in two or three non-consecutive days.

During the follow-up, we recorded those children that achieve total tolerance, which means they overcame their FPIES; those that only achieve tolerance to some kind of fish (partial tolerance) and the children that did not tolerate none.

Eighty children were enrolled in this study with a median age of debut of 10 months. Hake (*Merluccius merluccius*), megrim (*Lepidorhombus boschii*) and sole (*Solea solea*) where the fish most frequently involved. The best-tolerated fish in our population were canned tuna (*Thunnus albacares*) and swordfish (*Xiphidias gladius*).

Fifty-four patients (76%) achieved some kind of tolerance. The median age of alternative fish tolerance was 3-year-old, while culprit fish challenges were negative at 4 years of age. In our population, the probability of not presenting a reaction during the OFC was 4 times higher in those who received an alternative fish than in those who received culprit fish.

When we compared the two different methodologies used in the OFC, we found that there are differences in the safety profile and in the severity of the symptoms depending on whether the complete ration was administered in a single day or divided into several days, which is the proposed method in our study.

With this study, we conclude that children diagnosis with FPIES due to fish not necessarily need to avoid all fish and performing the OFC in two or three non-consecutive days increases the safety of the procedure and diminishes the risk for the children.

# 1. INTRODUCCIÓN

---

*“El día comienza a media noche cuando todo es oscuridad,  
luego todo es luz”.*

El emblema del traidor. Juan Gómez Jurado.

## 1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las enfermedades alérgicas que afectan exclusivamente al tracto gastrointestinal no son de nueva aparición. Ya Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.) observó que en algunos niños la ingesta de leche de vaca les producía vómitos, diarrea y malestar general, y que estos síntomas desaparecían al retirar el alimento de la dieta.

Sin embargo, el interés de la comunidad científica en este campo parece desvanecerse hasta varios siglos después, ya que apenas hay casos descritos en la literatura a este respecto hasta el siglo XX.

En el año 1939, Gert Von Sydow<sup>1</sup> en su artículo *“Algunos casos de idiosincrasia a leche de vaca”* recopiló doce casos, descritos previamente en la literatura, de niños que habían presentado diferentes tipos de reacciones alérgicas tras la primera ingesta de proteínas de leche de vaca y los comparó con 4 casos propios. De esos 16 niños, la mitad había manifestado síntomas exclusivamente gastrointestinales: vómitos profusos, diarrea y afectación importante del estado general; el estudio alergológico (pruebas epidérmicas e intraepidérmicas) fue negativo. Los otros 8 niños habían presentado síntomas respiratorios o cutáneos acompañados o no de síntomas digestivos. En éstos, el estudio alergológico fue positivo y además se asociaban otras enfermedades atópicas como asma o dermatitis. Este autor, se dio cuenta de que estos niños, no sólo se diferenciaban en las manifestaciones clínicas, en la positividad o negatividad de las pruebas alérgicas realizadas o en la carga atópica, sino que además el pronóstico evolutivo era mucho más favorable en aquellos niños cuyos síntomas fueron exclusivamente digestivos. Así llega a la conclusión, limitada por el escaso número de pacientes como él mismo reconoce, de que la alergia a las proteínas de leche de vaca se puede dividir en dos tipos. Uno, de peor pronóstico, en el que las manifestaciones clínicas eran predominantemente respiratorias o cutáneas y que asociaba otras enfermedades como el asma y la dermatitis, y un segundo tipo, al que

denominó “idiosincrasia congénita a las proteínas de leche de vaca” que producía manifestaciones exclusivamente digestivas y cuya evolución era mucho más favorable.

Posteriormente, en 1963, Ikola<sup>2</sup> describe el caso de un lactante que presentaba diarrea acuosa, pérdida de peso y palidez. Los síntomas comenzaron tras la introducción del arroz en su dieta y se repitieron con la introducción del gluten. El estudio de enfermedad celiaca fue negativo y no se objetivó sensibilización mediada por IgE a ninguno de los cereales implicados. La pregunta que se formuló el autor fue si la reacción gastrointestinal había sido debida a un efecto tóxico del arroz y de la gliadina o a un mecanismo inmunológico desconocido hasta el momento.

En 1967, Gryboski<sup>3</sup> publica un estudio retrospectivo en el que incluyó niños diagnosticados de alergia gastrointestinal por leche de vaca. El objetivo de su estudio fue intentar esclarecer la clínica y las características de lo que parecía una nueva entidad. Para ello recopiló todos los casos de niños hospitalizados por diarrea, atribuible a la ingesta de leche de vaca, en el Hospital de Yale-New Haven (New Haven, Connecticut, EE. UU.) en los últimos 16 años, y cuyos síntomas hubiesen remitido tras la retirada del alimento de la dieta. Así, incluyó 21 niños, cuyo rango de edad oscilaba entre los 2 días de vida hasta los dos años y medio, que habían requerido hospitalización entre enero de 1950 y diciembre de 1966. Todos los pacientes cumplían los criterios para el diagnóstico de alergia establecidos por Goldman y cols.<sup>4</sup> Es decir, que los síntomas remitieran tras la retirada de la leche de la dieta; debían reaparecer en las siguientes 48 horas tras la reintroducción del alimento; y al menos tres pruebas de exposición oral controlada (PEOC) consecutivas debían resultar positivas y con manifestaciones clínicas similares. De los 21 niños, 18 eran varones y la diarrea había sido el síntoma principal al comienzo, aunque cuatro niños presentaron vómitos al inicio de los síntomas y la diarrea apareció más tarde. Todos los niños presentaron sangre franca en las deposiciones o sangre oculta en heces, además de una anemia microcítica hipocrómica. Siete de los niños tras la prueba de exposición oral controlada con leche de vaca presentaron síntomas de colapso cardiovascular con palidez, hipotensión,

taquicardia y sangrado digestivo. Todos los niños respondieron favorablemente a una dieta exenta de proteínas de leche de vaca y, la mayoría, alcanzaron la tolerancia al alimento entre los 18 meses y los dos años de vida. La colonoscopia con toma de muestras rectales, realizada en 8 de los niños, evidenció la presencia de una mucosa friable y ulcerada en la superficie con infiltrados de linfocitos, células plasmáticas y PMN en la *lamina propria*, y abscesos en las criptas. Todos estos hallazgos patológicos remitieron tras una dieta exenta de proteínas de leche de vaca. Este autor concluyó que la colitis inducida por proteínas de leche de vaca debía considerarse una entidad *per se*.

En octubre de 1978 se publicó en *The Journal of Pediatrics* un artículo original firmado por la Dra. Geraldine K. Powell titulado “*Enterocolitis de la infancia inducida por leche y soja. Características clínicas y estandarización de la provocación*”<sup>5</sup> que establecería las bases para el conocimiento y las pautas para el diagnóstico de esta nueva enfermedad a la que denominaron *enterocolitis de la infancia inducida por proteínas de alimentos*. Hasta entonces, uno de los criterios aceptados para el diagnóstico de la alergia alimentaria gastrointestinal era la positividad de tres PEOC con el mismo alimento. Esto era así debido a la poca especificidad de los síntomas (en unas ocasiones presentaban vómitos y en otras diarrea) y a la variabilidad del tiempo entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas. Esta autora propone que esta metodología conlleva demasiado tiempo, recursos y puede ser perjudicial para los pacientes ya que les expone a un riesgo de reacción grave por triplicado. En su trabajo, incluyó 9 niños con sospecha de enterocolitis inducida por proteínas de leche de vaca o de soja. Todos habían presentado vómitos importantes y diarrea. Ocho de los 9 niños, requirieron hospitalización por deshidratación, desnutrición y afectación importante del estado general. En todos ellos el estudio de septicemia, líquido cefalorraquídeo y examen de orina fue negativo. Recibieron tratamiento con reposición hidroelectrolítica y alimentación con un hidrolizado de proteínas de leche de vaca obteniendo una remisión completa de los síntomas. Las PEOC con proteínas de leche de vaca y soja se realizaron con al menos una semana de diferencia. La dosis utilizada fue de 100 ml de fórmula adaptada o de soja, excepto en 3 niños cuyos síntomas habían sido especialmente graves, en los



que se administró una dosis menor (30 ml). Se evaluaron las manifestaciones clínicas, se recogieron muestras de heces para estudio y se realizaron hemogramas seriados a las 2, 4, 6, 8, 10 y 24 horas tras la PEOC. La prueba se consideraba positiva si las deposiciones se tornaban acuosas y presentaban sangre y leucocitos en las 24 horas siguientes. Realizaron un total de 18 PEOC en los 9 lactantes, siendo positivas 14 de ellas. Ocho de los 9 niños presentaron una PEOC positiva con proteínas de leche de vaca y 6 de los 9 con soja. No encontraron diferencias en las manifestaciones clínicas en función del alimento causal, ni los niños presentaron síntomas de urticaria, broncoespasmo ni reacciones anafilácticas. Los síntomas fueron vómitos prolongados en el tiempo, pero con remisión en menos de 24 horas, y deposiciones diarreicas mucosas, en ocasiones sanguinolentas, con un tiempo de aparición que osciló entre 2 y 10 horas. En el estudio de las heces evidenciaron la presencia de eosinófilos, PMN, y linfocitos. La presencia de leucocitos y sangre en las heces raramente persistía pasadas 24 horas. En el análisis de sangre observaron que se producía una elevación de leucocitos PMN con un pico máximo a las 6 horas tras la PEOC y que volvía a valores basales al cabo de 24 horas. Como grupo control incluyeron 11 niños con diarrea crónica no debida a proteínas de leche de vaca ni a soja.

Con este estudio proponen como criterios diagnósticos de enterocolitis los siguientes:

1. Comienzo de los síntomas en los primeros 2 meses de vida y edad inferior a 9 meses en el momento del diagnóstico.
2. Deposiciones diarreicas mucosas con sangre y leucocitos mientras el niño continúa siendo alimentado con la fórmula responsable de los síntomas y leucocitosis, a expensas de PMN, en sangre periférica.
3. Normalización de las deposiciones y adecuada ganancia pondero-estatural una vez que el alimento responsable es retirado de la dieta.
4. Reaparición de los síntomas con la introducción del alimento causal.

Además, proponen como metodología para la PEOC y para la consideración de ésta como positiva lo siguiente:

1. La PEOC ha de realizarse con 100 ml de fórmula adaptada (ya sea de leche o de soja) cuando el niño se encuentre asintomático y hayan pasado al menos dos semanas desde la última vez que consumió dicha fórmula.
2. Aparición de diarrea en las siguientes 24 horas.
3. Aparición de sangre y leucocitos en las heces. No presentes en las heces previas a la PEOC.
4. Aumento de los valores basales de leucocitos PMN superior a  $4.000/\text{mm}^3$  entre las 6 y las 8 horas siguientes a la prueba.

Años más tarde, en 1998, Sicherer y cols.<sup>6</sup> incluirían el concepto de enterocolitis atípica, para aquellos niños que no cumplían todos los criterios de Powell y para los casos en los que detectaron IgE específica para el alimento implicado, pero sin manifestaciones de alergia mediada por IgE, y acuñarían el término *Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos*, en Inglés *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)*, que sigue vigente hasta nuestros días. Además, modificaron los criterios diagnósticos, que quedarían basados exclusivamente en criterios clínicos, no siendo necesarios los datos de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad y que se siguen utilizando hoy en día. Estos criterios son:

1. Edad inferior a 9 meses en el momento de aparición de los síntomas.
2. La exposición repetida al alimento implicado produce diarrea o vómitos de repetición en las siguientes 24 horas, en ausencia de cualquier otra enfermedad que justifique esos síntomas.
3. Las manifestaciones clínicas son exclusivamente gastrointestinales.
4. La retirada del alimento de la dieta conlleva una resolución completa de los síntomas, y/o la reintroducción del alimento implicado provoca vómitos o diarrea en las siguientes 24 horas tras la ingesta.

La presencia de leucocitosis a expensas de neutrofilia, trombocitosis, o acidosis metabólica, en ausencia de otra causa que lo justifique, apoyarían al diagnóstico sin ser criterios necesarios para el mismo.

## **1.2 DEFINICIÓN**

En 2017, el Consenso Internacional para el diagnóstico y manejo de la Enterocolitis Inducida por Proteínas de la Dieta (EIPD)<sup>7</sup> definió esta enfermedad como una alergia a alimentos no mediada por IgE, que típicamente comienza en la infancia, y que se caracteriza por vómitos repetidos, prolongados en el tiempo, que comienzan aproximadamente entre 1 y 4 horas tras la ingesta del alimento causal. Los vómitos, a menudo, se acompañan de decaimiento, letargia o palidez y deposiciones diarreicas varias horas después.

La aparición tardía de los síntomas y la ausencia de manifestaciones cutáneas o respiratorias sugiere una reacción diferente a la anafilaxia. Algunos pacientes presentan picos febriles autolimitados y los casos más graves pueden progresar a hipotermia, metahemoglobinemia, acidosis e hipotensión, simulando un shock séptico.

## **1.3 EPIDEMIOLOGÍA**

Los datos epidemiológicos referentes a esta enfermedad son escasos y variables. Esto es debido a que hasta finales de los años 70 no se había reconocido ni definido formalmente esta entidad<sup>5</sup> y a que no ha recibido una codificación adecuada hasta octubre de 2015, cuando se implementó el código K52.2 en la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10).

Hasta la fecha, hay pocos estudios epidemiológicos publicados. El más importante es el realizado en 2011 por Katz y cols.<sup>8</sup> siendo hasta el momento el único estudio epidemiológico prospectivo publicado. En él, incluyeron 13.019

recién nacidos en un periodo de 2 años. Encontraron una incidencia acumulada de lactantes con EIPD por leche de vaca del 0,34%, lo que corresponde a 3 por cada 1.000 recién nacidos. La limitación del estudio es que sólo estudiaron la incidencia de EIPD por leche de vaca y no incluyeron otros posibles alimentos causales en el mismo. Además, encontraron que aquellos niños nacidos por cesárea tuvieron un mayor riesgo relativo de presentar EIPD que aquellos niños nacidos mediante parto vaginal y que las madres judías tenían una mayor probabilidad de tener niños con EIPD que las madres no judías, pero estos datos no han sido confirmados en estudios posteriores.

Recientemente, el grupo de estudio australiano de EIPD<sup>9</sup> ha publicado un estudio poblacional retrospectivo, en el que se incluyeron todos los casos nuevos de EIPD en menores de 24 meses, en un periodo de tiempo de 2 años. Encontraron una incidencia de 15,4 casos nuevos/100.000 niños/año y como agente etiológico causal más frecuente el arroz. La conclusión del estudio fue que la EIPD no es una enfermedad rara o poco frecuente, como se había sugerido con anterioridad, que no tiene predominio de género y que además, generalmente, ocurre con un solo alimento o grupo de alimentos.

En contraposición con el estudio anterior, la mayoría de las series de casos publicados reflejan un ligero predominio en el género masculino (52%) frente al femenino (48%)<sup>8</sup>. La aparición de EIPD en los niños con lactancia materna exclusiva es infrecuente y el comienzo de los síntomas parece relacionado con la edad de introducción de los alimentos en la dieta<sup>10,11</sup>.

En septiembre de 2018, ha sido aceptado para publicación un estudio prospectivo español<sup>12</sup>, realizado en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés (Madrid), que encuentra una incidencia de EIPD del 0,7%, que es considerablemente más alta que la encontrada por el grupo australiano, lo que reafirma que esta enfermedad más que poco frecuente seguramente esté infradiagnosticada.

La coexistencia de atopia o los antecedentes familiares de enfermedades atópicas son frecuentes. La dermatitis atópica es la enfermedad más frecuente

en el momento del diagnóstico mientras que el asma, la rinitis alérgica o la esofagitis eosinofílica aparecen en menor medida, quizás debido al comienzo más tardío de estas enfermedades<sup>13</sup>. Se ha documentado la presencia de alergia mediada por IgE frente a otros alimentos y también frente al alimento causal de EIPD en un pequeño porcentaje de pacientes<sup>14</sup>.

Aunque se ha descrito algún caso de hermanos con EIPD no parece que exista una agrupación familiar tan manifiesta como ocurre con las enfermedades atópicas<sup>15</sup>.

## **1.4 FISIOPATOLOGÍA**

La alergia gastrointestinal no mediada por IgE engloba tres entidades: la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta (EIPD), la proctocolitis inducida por proteínas de la dieta y la enteropatía inducida por proteínas de la dieta. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no son bien conocidos probablemente por la baja incidencia de estas enfermedades y por la ausencia de un modelo experimental animal para su estudio. En la patogenia de la EIPD participan linfocitos T antígeno-específicos, anticuerpos y citocinas que producen cambios inflamatorios a nivel gastrointestinal. Esta inflamación produce un aumento de la permeabilidad intestinal favoreciendo el intercambio de fluidos a la luz intestinal.

La EIPD se supone causada por el componente proteico de los alimentos, al igual que ocurre en la alergia a alimentos mediada por IgE.

Entre los años 60 y 70 muchos grupos de investigación publicaron su experiencia con cohortes de pacientes pediátricos que habían presentado diferentes reacciones adversas, tales como síntomas digestivos y estados de malabsorción y malnutrición, generalmente relacionadas con la ingesta de proteínas de leche de vaca. Las manifestaciones clínicas habituales de estos lactantes eran vómitos, diarrea y estancamiento pondero-estatural. Los

síntomas remitían tras la retirada de las proteínas de leche de vaca de la dieta y reaparecían tras la exposición al alimento<sup>5,16,17</sup>.

En muchos de estos primeros estudios se tomaron biopsias intestinales en el momento de la exposición mantenida a las proteínas de leche de vaca, tras la eliminación del alimento de la dieta y tras la reexposición al mismo. Estos estudios demostraron la presencia de cambios en la arquitectura intestinal producidos por las proteínas de leche de vaca y gran parte del conocimiento de los eventos inmunológicos que se producen a nivel gastrointestinal se lo debemos a ellos. Un hallazgo común es la atrofia vellositaria que se produce mientras se consume el alimento y que es la responsable de la malabsorción<sup>18,19</sup>.

Además de atrofia vellositaria se han documentado varios cambios inflamatorios a nivel de la mucosa del tracto gastrointestinal. La exposición al agente causal produce un incremento de los linfocitos intraepiteliales, incluyendo aquellos que expresan el marcador de gránulos citotóxicos TIA1. También se produce un incremento de linfocitos T CD4+, portadores del marcador de activación HLA-DR, en la *lamina propria*. Existe un aumento de las células plasmáticas productoras de IgM e IgA y de eosinófilos durante la exposición al agente causal<sup>20</sup>.

Se ha descrito una reducción en la expresión del receptor 1 del TGF- $\beta$  en la mucosa intestinal de niños con EIPD que se correlaciona con el grado de atrofia vellositaria existente. El TGF- $\beta$  es una citocina que preserva la función barrera del epitelio intestinal y que además induce la supresión de linfocitos T y promueve la producción de IgA por parte de linfocitos B. También se ha observado un incremento de la expresión de TNF- $\alpha$ , molécula proinflamatoria que aumenta la permeabilidad intestinal lo que facilita la absorción de antígenos proteicos no digeridos<sup>21</sup>.

En la mayoría de los pacientes con alergia alimentaria gastrointestinal no se detecta IgE específica sérica frente al alimento responsable. Sin embargo, se han descrito series donde hasta en un 57% de los pacientes con EIPD se

detectó IgE específica positiva frente al alimento causal<sup>22</sup>. Esto, es más frecuente en población oriental que en los países occidentales. La presencia de esta IgE específica se ha relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad y se considera un indicador de persistencia. Se ha especulado sobre la posibilidad de que exista una producción local de IgE en la mucosa intestinal, que no alcance la circulación general, pero que participa en la reacción al alimento<sup>23</sup>.

Además de los cambios inflamatorios que se producen a nivel local en la mucosa gastrointestinal, Goswami y cols.<sup>23</sup> demostraron una activación del sistema inmunitario innato, en el que participan monocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos *natural killer*. La PEOC en pacientes con EIPD produce cambios agudos como es el incremento de los leucocitos circulantes, fundamentalmente secundario al aumento de los neutrófilos, un incremento de las plaquetas y una disminución en la cifra total de eosinófilos.

En el estudio realizado por Morita y cols.<sup>24</sup> incluyeron 65 niños con alergia gastrointestinal por proteínas de leche de vaca, entre los que incluyeron aquellos diagnosticados de EIPD, enteropatía o proctocolitis, 12 pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE que no presentaban síntomas digestivos y 12 sujetos control que toleraban la leche de vaca sin problemas. El objetivo del estudio fue comparar la producción de citocinas. Los pacientes con alergia alimentaria no mediada por IgE produjeron una mayor cantidad de TNF- $\alpha$  e IL-6 en comparación con los pacientes con alergia mediada por IgE y el grupo control. La concentración de citocinas de perfil Th2 (IL-3, IL-5, e IL-13) tendía a ser mayor en los pacientes con alergia mediada por IgE en comparación con el grupo control, pero las diferencias no presentaban significación estadística. Por el contrario, sí obtuvieron mayores concentraciones de estas citocinas y una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con alergia gastrointestinal. La producción de IL-4, también de perfil Th2, fue indetectable en todos los sujetos y no se apreciaron diferencias entre los 3 grupos. La concentración de la citocina Th1, IFN- $\gamma$ , y de la citocina Th17, IL-17, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes alérgicos. Las conclusiones del estudio fueron que la IL-13,

conocido mediador de daño del epitelio intestinal a través de la activación del TWEAK-Fn14, junto con participación del TNF- $\alpha$  podrían desempeñar un papel crucial en la patogénesis de la alergia alimentaria gastrointestinal y que la respuesta antígeno-específica de los linfocitos T en los pacientes con alergia alimentaria gastrointestinal no mediada por IgE era de predominio Th2.

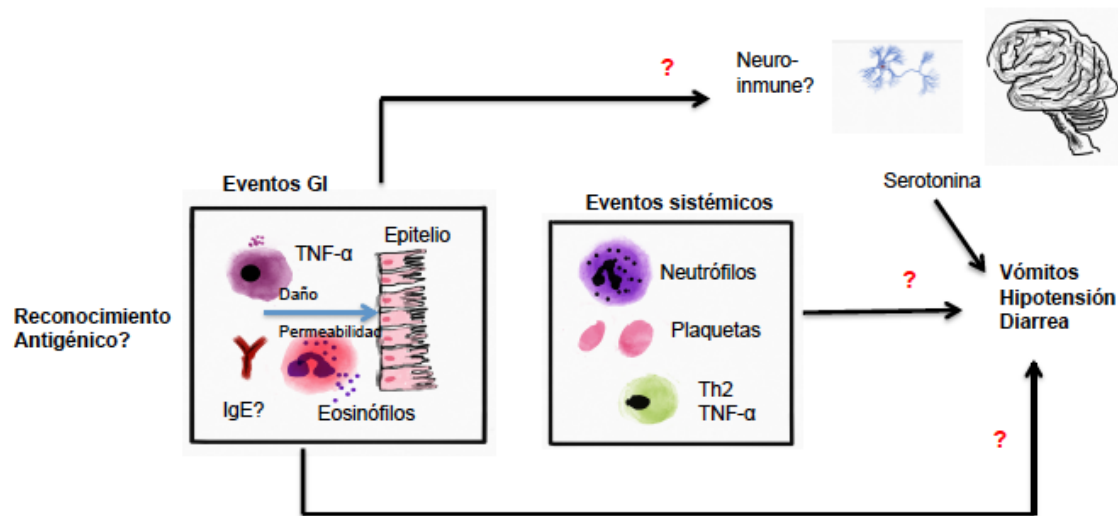
En otros estudios<sup>25, 26</sup> se ha descrito un incremento de IL-8, con papel quimiotáctico sobre los leucocitos, y de IL-9 que aumentaría el número de mastocitos intestinales e influiría sobre la permeabilidad intestinal. También se han visto aumentados los niveles de IL-2, IL-5 e IL-8. El incremento de IL-2 e IL-8 podría explicar la aparición de fiebre en pacientes con EIPD<sup>27</sup>.

En 2016, González-Delgado y cols.<sup>28</sup> realizaron un estudio prospectivo en 16 niños diagnosticados de EIPD por pescado. El objetivo de este fue investigar el papel del sistema inmunitario innato y de las citocinas producidas en la fisiopatología de esta enfermedad. Encontraron un aumento significativo en la expresión del HLA-DR en las células dendríticas de los niños con EIPD por pescado, cuando éstas se expusieron a extractos de pescado, en comparación con la expresión en el suero de donantes sanos. También objetivaron un marcado incremento en la producción de TNF- $\alpha$  y, en menor medida, de IL-6.

A pesar de todos estos estudios, la base inmunológica de la EIPD no está aún bien esclarecida. Los vómitos son desencadenados por quimiorreceptores o mecanorreceptores ubicados en la región superior del tracto gastrointestinal. Las células enterocromafínicas del tracto gastrointestinal liberan serotonina que es capaz de activar al nervio vago y producir el reflejo del vómito. Hasta la fecha, tan sólo la serotonina ha sido claramente implicada como desencadenante de los síntomas de EIPD, aunque se desconoce si participa como un detonante periférico o tan sólo en la producción del reflejo del vómito. El tratamiento de los pacientes con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>3</sub>, como es el ondansetrón, suprime de manera eficaz los vómitos en la EIPD. Sin embargo, se desconoce cómo es posible que un



quimiorreceptor, como la célula enterocromafínica, reaccione ante alimentos concretos<sup>20</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Mecanismos inmunológicos de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta. Los interrogantes en rojo ponen en evidencia el desconocimiento del mecanismo subyacente. GI, Gastrointestinales;  $IgE$ , Inmunoglobulina E;  $TNF-\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral Alfa. Adaptado de Berin<sup>20</sup>.

El escaso conocimiento que tenemos, en la actualidad, de la fisiopatología de esta entidad se debe fundamentalmente a la ausencia de un modelo experimental animal adecuado. Los modelos basados en la exposición crónica a un antígeno, que produzca atrofia vellositaria, no parece que solucionarían las incógnitas de la patogénesis de la EIPD aguda.

## 1.5 AGENTES CAUSALES DE LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE LA DIETA

Aunque cualquier alimento puede potencialmente producir EIPD, los alimentos más frecuentemente implicados son las proteínas de leche de vaca, la soja, el arroz, la avena y el huevo<sup>29</sup>.

Sin embargo, existen diferencias geográficas que hacen que distintos alimentos sean más prevalentes en determinadas poblaciones. Además, los

agentes etiológicos varían en función de la edad de presentación, siendo éstos distintos entre población infantil y población adulta.

### **1.5.1 Enterocolitis inducida por proteínas de leche de vaca/soja**

En los lactantes alimentados con lactancia artificial la EIPD está, generalmente producida, por proteínas de leche de vaca o de soja. Hasta un 40% de los pacientes reaccionan frente a ambos alimentos. La edad de aparición de los síntomas oscila entre los primeros días de vida hasta el año de edad, con una edad media entre 3 y 5 meses. El comienzo más tardío se asocia con una prolongación de la lactancia materna que retrasa la introducción de estos alimentos en la dieta del niño<sup>30</sup>.

La EIPD en lactantes con lactancia materna exclusiva es rara, excepto en Japón, donde se ha descrito la aparición de EIPD hasta en un 30% de niños con lactancia materna exclusiva<sup>22</sup>. Esta alta incidencia en la población oriental hace pensar que pudiera existir una predisposición genética.

### **1.5.2 Enterocolitis inducida por proteínas de alimentos sólidos**

La EIPD puede estar causada también por alimentos sólidos, tales como, cereales (arroz, avena, trigo, cebada), huevo, frutas (manzana, pera, plátano, melocotón), verduras (batata, calabaza, patata), carnes (pollo, ternera, cerdo), legumbres (guisantes), marisco (crustáceos y moluscos) y pescado<sup>29</sup>.

La edad de comienzo de la EIPD por alimentos sólidos es más tardía que la producida por proteínas de leche de vaca o soja y ocurre cuando estos alimentos son introducidos en la dieta.

El pescado es el alimento sólido más frecuentemente implicado en la EIPD en población mediterránea, sobre todo en Italia y España<sup>31-33</sup>. Seguramente esto sea debido a las costumbres culinarias de esta zona

geográfica donde este alimento se introduce en la dieta antes que en otras poblaciones y su consumo es habitual.

El pescado y los mariscos son los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en la EIPD del adulto, según los casos publicados en el Reino Unido y Australia<sup>34,35</sup>.

### 1.5.3 Diferencias geográficas de los desencadenantes de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta

En la figura 2 se muestran las diferencias geográficas de los distintos agentes etiológicos más frecuentes de EIPD. No está claro a qué se deben estas diferencias poblacionales, las cuales podrían estar determinadas por factores genéticos, hábitos alimentarios u otros factores ambientales.

	Estados Unidos	Australia	Reino Unido	Corea Del Sur	Israel	España	Italia
Leche							
Soja							
Arroz							
Pescado							

**Figura 2.** Diferencias geográficas de los alimentos responsables de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta. En rojo los más comunes, en naranja los de frecuencia intermedia y en amarillo los menos frecuentes. Adaptado de Nowak-Wegrzyn<sup>30</sup>.

## 1.6 MANIFESTACIONES Y PRESENTACIONES CLÍNICAS

La EIPD se ha considerado una enfermedad pediátrica ya que, generalmente, los niños son el grupo más afectado y el comienzo suele ser en el primer año de vida. Sin embargo, en los últimos años se han descrito casos en niños más mayores, en relación con la edad de introducción de los alimentos en la dieta y también se han publicado casos de comienzo en la edad adulta<sup>34-36</sup>.

Se han descrito dos formas típicas de presentación de esta enfermedad, la EIPD aguda y la EIPD crónica. En un pequeño porcentaje de pacientes que cumplen criterios de EIPD es posible detectar la presencia de IgE específica frente al alimento causal, ya sea al comienzo de la enfermedad o durante el curso evolutivo. Esta última presentación es la que se conoce como EIPD atípica<sup>6</sup>.

Además, las manifestaciones clínicas y la gravedad de las mismas dependen de la frecuencia de exposición, de la cantidad ingerida del alimento causal y de la edad del paciente. En la EIPD aguda, el patrón característico de emesis, que aparece en las primeras 4 horas después de la ingesta, ocurre cuando el alimento se ingiere de manera intermitente o después de un tiempo de evitación del mismo. La diarrea acuosa, que puede o no acompañarse de sangre y moco, aparece entre las 5 y 10 horas tras la ingesta y puede prolongarse durante 24 horas<sup>37</sup>. La EIPD crónica es un síndrome menos definido en comparación con la forma aguda. Se manifiesta clínicamente por vómitos crónicos o intermitentes, diarrea acuosa, y fallo de medro. La presentación crónica más grave puede conducir a deshidratación, estados malabsortivos y shock<sup>38</sup>. Tras la eliminación del alimento causal de la dieta los síntomas se resuelven, pero la reintroducción del mismo, ya sea de manera accidental o tras una PEOC, produce una clínica de EIPD aguda en las siguientes 4 horas.

La expresión clínica de la enfermedad puede variar a lo largo del desarrollo y ser diferente entre distintos grupos poblacionales<sup>39</sup>.

### **1.6.1 Enterocolitis aguda inducida por proteínas de la dieta**

La EIPD aguda se caracteriza por vómitos repetidos, “en escopetazo”, que se acompañan de palidez y letargia. Los síntomas aparecen generalmente a las dos horas de la ingesta del alimento, aunque pueden presentarse en los primeros 30 minutos o después de varias horas.

La EIPD aguda es más frecuente en relación con alimentos cuya ingesta es intermitente o tras un periodo de evitación que puede oscilar entre días o años.

La diarrea acuosa, pocas veces acompañada de moco o sangre, aparece entre las 5 y 10 horas posteriores a la ingesta y puede persistir durante 24 horas tras la exposición al alimento causal. Es más frecuente en niños que en adultos.

La EIPD aguda se resuelve, generalmente, en las primeras 24 horas y en la mayoría de los casos no afecta al desarrollo pondero-estatural.

### **1.6.2 Enterocolitis crónica inducida por proteínas de la dieta**

La EIPD crónica está peor caracterizada que la EIPD aguda y tan sólo se ha descrito en lactantes, menores de 4 meses, alimentados con fórmula adaptada de proteínas de leche de vaca o de soja.

Las manifestaciones clínicas incluyen vómitos intermitentes, diarrea acuosa y fallo de medro. Se producen a lo largo de varios días o semanas y no tienen una clara relación con el alimento causal.

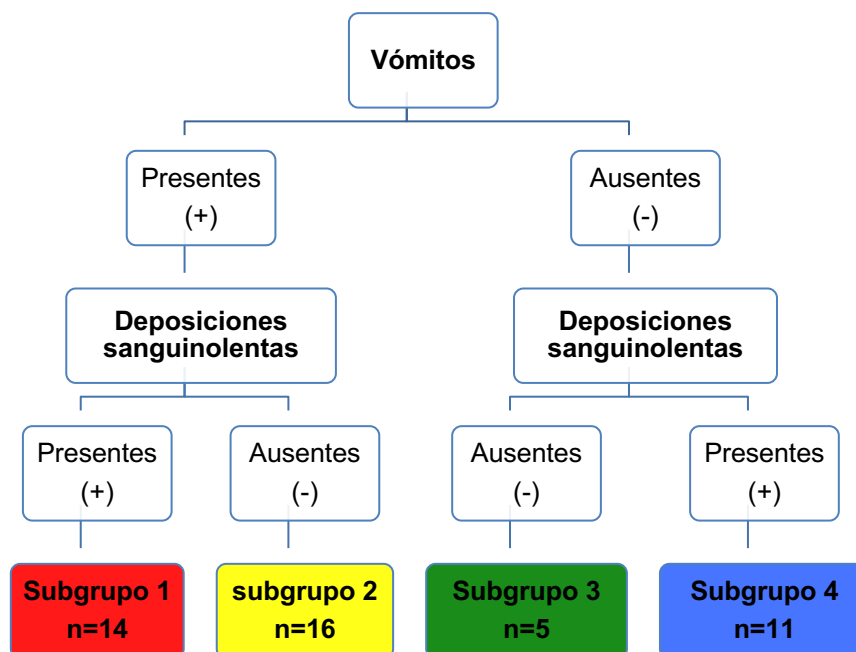
La forma más grave de EIPD crónica puede desencadenar deshidratación y shock hipovolémico. La hipoalbuminemia y la escasa ganancia ponderal (<10 g/día) han sido identificados como factores predictores independientes de EIPD crónica y pueden ser útiles para diferenciar EIPD crónica de otras patologías no mediadas por IgE que también cursan con síntomas gastrointestinales<sup>30</sup>.

La retirada del alimento causal de la dieta produce una resolución de los síntomas en un intervalo de días a semanas y, la reintroducción del mismo, después de un periodo de evitación reproduce las manifestaciones clínicas típicas de EIPD aguda<sup>30</sup>.

### **1.6.3 Enterocolitis atípica inducida por proteínas de la dieta**

En un porcentaje variable, según las series, de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de EIPD se detectan, al inicio o en el seguimiento, anticuerpos IgE específicos frente al alimento causal. Esto es lo que se conoce como EIPD atípica y parece que el pronóstico es peor que en el caso de EIPD aguda o crónica y que, además, tienen el riesgo de desarrollar reacciones propias de alergia mediada por IgE frente al alimento.

Nomura y cols.<sup>22</sup> han descrito 4 subgrupos diferentes en función de los síntomas iniciales. En el estudio incluyeron 46 niños y en todos los pacientes se confirmó el diagnóstico de EIPD por proteínas de leche de vaca tras PEOC positiva. Para la clasificación de los pacientes utilizaron dos variables que fueron la presencia o no de vómitos y la presencia o ausencia de deposiciones sanguinolentas. (Figura 3).



**Figura 3.** Diagrama de flujo para identificar diferentes subgrupos de enterocolitis inducida por proteínas de la dieta mediante el análisis de dos variables clínicas (vómitos y deposiciones sanguinolentas). Adaptado de Nomura y cols.<sup>22</sup>

Estos autores encontraron diferencias significativas en el peso al nacimiento, que fue menor en los niños del subgrupo 3, con un peso medio de 1.008 g, y que además presentaron síntomas más tardíos en comparación con el resto de los subgrupos. Los análisis del laboratorio demostraron un aumento de los eosinófilos en sangre periférica en todos los subgrupos, sin diferencias significativas entre ellos. Además, hasta en un 50% de los pacientes detectaron niveles elevados de proteína C reactiva y algunos niños presentaron fiebre durante la PEOC, lo que sugiere la participación del TNF- $\alpha$  y otras citocinas proinflamatorias en la patogénesis de esta enfermedad. Curiosamente, en los 4 subgrupos se detectó la presencia de IgE específica frente a las proteínas de leche de vaca, que llegaba a aparecer hasta en el 57% de los niños del subgrupo 1. Sin embargo, ninguno de los pacientes presentó síntomas característicos de alergia mediada por IgE, por lo que se concluyó que esta IgE

no participa en el desarrollo de los síntomas gastrointestinales, ni excluye el diagnóstico de EIPD.

Las conclusiones de su estudio fueron que, dado que un diagnóstico precoz y correcto es importante, se deberían redefinir los criterios diagnósticos establecidos, según los cuales la mitad de estos niños no habrían sido identificados de manera adecuada y que, aunque los hallazgos de laboratorio fueron similares en los 4 grupos, no lo fueron las manifestaciones clínicas por lo que podrían existir diferentes mecanismos patogénicos.

## **1.7 DIAGNÓSTICO DE LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE LA DIETA**

El diagnóstico de la EIPD se basa fundamentalmente en los síntomas característicos de la enfermedad que desaparecen tras la retirada de la dieta del alimento causal.

La realización de una adecuada historia clínica es la herramienta diagnóstica más importante en la evaluación de un paciente con EIPD. Se deben recoger los síntomas específicos, el periodo de latencia de aparición de los mismos, los alimentos sospechosos de haber provocado la clínica, y la reproducibilidad de los síntomas tras exposiciones repetidas al alimento.

Si el diagnóstico no queda claro después de una anamnesis detallada, se puede llevar a cabo una PEOC para confirmarlo.

Hoy en día, no existen pruebas complementarias que nos confirmen un diagnóstico de sospecha.

Los criterios diagnósticos se han ido modificando según ha ido avanzado el conocimiento y reconocimiento de esta enfermedad. Actualmente están en vigor los propuestos en el Consenso Internacional para el Diagnóstico y Manejo de la Enterocolitis Inducida por Proteínas de la Dieta<sup>7</sup>, elaborado por el grupo



de trabajo de reacciones adversas a alimentos de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (Tabla 1).

EIPD Aguda	
<b>Criterio Mayor:</b> Vómitos en las siguientes 24 horas tras la ingesta del alimento sospechoso en ausencia de síntomas cutáneos y/o respiratorios de alergia mediada por IgE.	<b>Criterios Menores:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un segundo (o más) episodio de vómitos repetidos tras la ingesta del mismo alimento.</li> <li>2. Vómitos repetidos, entre 1 y 4 horas después, de la ingesta de un alimento diferente.</li> <li>3. Letargia extrema, sin etiología clara.</li> <li>4. Marcada palidez, sin etiología clara.</li> <li>5. Necesidad de asistencia en urgencias sin evidencia de etiología clara.</li> <li>6. Necesidad de reposición de fluidos, sin etiología clara.</li> <li>7. Diarrea en 24 horas (generalmente a las 5-10 horas) de la ingesta del alimento.</li> <li>8. Hipotensión arterial.</li> <li>9. Hipotermia.</li> </ol>
EIPD Crónica	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos intermitentes y/o diarrea en ocasiones sanguinolenta.</li> <li>• Estancamiento pondero-estatural o escasa ganancia de peso.</li> <li>• Deshidratación y acidosis metabólica en los casos más graves.</li> <li>• La reintroducción del alimento en la dieta desencadena síntomas de EIPD aguda.</li> </ul>	

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para pacientes con sospecha de enterocolitis inducida por proteínas de la dieta de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología<sup>7</sup>.

El diagnóstico de EIPD aguda requiere que el paciente cumpla el criterio mayor y al menos 3 criterios menores. Cuando solamente ha presentado 1 episodio, se debe realizar una PEOC para confirmar el diagnóstico y descartar una gastroenteritis vírica, enfermedad muy prevalente en los niños. Aunque es importante recordar que la EIPD aguda se resuelve al cabo de unas horas y no se prolonga varios días como ocurre con la gastroenteritis. El paciente debe permanecer asintomático con desarrollo pondero-estatural acorde, tras la retirada del alimento de la dieta.

El criterio diagnóstico más importante de EIPD crónica es la resolución de los síntomas, al cabo de unos días, tras la retirada del alimento causal de la dieta y la recurrencia de síntomas, en forma de EIPD aguda, tras la reintroducción del mismo. En ausencia de una PEOC el diagnóstico de EIPD crónica es de presunción.

## **1.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico de EIPD es un diagnóstico clínico. Dado que las manifestaciones son exclusivamente gastrointestinales y la edad más frecuente de presentación es la infancia, donde los síntomas digestivos, de etiología o no infecciosa son frecuentes, el retraso diagnóstico o un diagnóstico erróneo suele ser habitual. Esto repercute en el niño que, presenta episodios repetidos de EIPD aguda que, en muchas ocasiones, precisan asistencia en urgencias y puede suponer someter al niño a pruebas o incluso intervenciones innecesarias y, en el caso de EIPD crónica, a estados de malnutrición o síndromes de malabsorción<sup>40</sup>.

El retraso diagnóstico generalmente se produce por una combinación de factores, como son, los síntomas digestivos inespecíficos, la ausencia de un marcador diagnóstico de la enfermedad y porque algunos de los alimentos causales, como pueden ser los cereales, con poca frecuencia producen alergia mediada por IgE, lo que implica que no se piense en un origen alimentario de los síntomas.

Los primeros episodios de EIPD aguda con frecuencia son erróneamente diagnosticados como gastroenteritis aguda o como sepsis, especialmente si cursan con letargia, hipotensión y leucocitosis con neutrofilia.

El diagnóstico diferencial de EIPD es muy extenso. En la tabla 2 se resumen los diagnósticos diferenciales más frecuentes.

Enfermedad	Características diferenciales con la EIPD
Gastroenteritis infecciosa	Fiebre y ambiente epidémico. Los vómitos no se relacionan con ningún alimento en concreto.
Sepsis	Necesidad de antibioterapia para la recuperación, la fluidoterapia por sí sola no mejora el cuadro.
Anafilaxia	Inicio agudo de los síntomas, afectación cutánea y/o respiratoria. Evidencia de síntomas de alergia mediada por IgE.
Errores congénitos del metabolismo	Retraso en el desarrollo, afectación neurológica, organomegalia.
Intolerancia a la lactosa	Distensión abdominal, cólicos, diarrea explosiva, borborigmos y vómitos tras ingesta de leche. Remisión tras retirada de la lactosa.
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Síntomas de afectación exclusiva del tracto gastrointestinal superior, con vómitos más crónicos y leves.
Gastroenteropatías eosinofílicas (esofagitis eosinofílica o gastroenteritis eosinofílica)	Generalmente no hay relación con un alimento concreto, síntomas más crónicos que episódicos y vómitos más leves.
Enfermedad celiaca	No hay relación temporal entre ingesta y síntomas. Malabsorción progresiva, estudio de enfermedad celiaca (anticuerpos positivos).
Patología obstructiva (malrotación, vólvulo...)	No hay clara relación con alimentos, evidencia de obstrucción en las pruebas de imagen.
Inmunodeficiencias primarias	No hay relación con alimentos. Síntomas digestivos de naturaleza infecciosa.

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta.

## **1.9 HISTORIA NATURAL DE LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE LA DIETA**

El pronóstico de la EIPD depende del alimento implicado y varía, en los diferentes estudios, en función de la población estudiada y la coexistencia de enfermedades atópicas.

El desarrollo de tolerancia en niños con EIPD producida por leche de vaca o soja es más temprano que en la EIPD producida por cereales u otros alimentos. En el caso de la soja, la resolución se produce en torno a los 12 meses de vida, con un rango que oscila entre los 6 meses y los 22 años de edad. En el caso de las proteínas de leche de vaca, la mayoría lo superan antes de los 2 años de edad. La edad media de tolerancia a cereales es de 35 meses y, para otros alimentos sólidos, se sitúa en torno a los 42 meses<sup>7</sup>.

El pronóstico parece no sólo depender del alimento sino del grupo poblacional. En el estudio epidemiológico realizado por Katz y cols.<sup>8</sup> en Israel, el 60% los niños con EIPD producida por leche de vaca alcanzaron la tolerancia al año de edad, el 75% a los dos años y el 85% a los tres años de edad. Mientras que en los estudios realizados en Estados Unidos la media de tolerancia fue de 6,7 años y en Reino Unido de 5,1 años, y hasta en un 25% de los niños con enterocolitis inducida por leche de vaca persistía más allá de los 8 años. Estos datos se encuentran en contraposición con lo que ocurre con la población oriental, donde parece que la enterocolitis inducida por leche de vaca o soja tiene un pronóstico mejor con una resolución más temprana, entre 6 y 12 meses de vida.

Por lo tanto, se recomienda el seguimiento periódico de los pacientes, con intervalos variables en función de la edad, la población y el alimento implicado. El momento idóneo para la realización de la prueba de exposición oral controlada, para comprobar si se ha superado la enfermedad, no está claramente establecido. Puede variar considerablemente según la zona geográfica, la importancia nutricional del alimento implicado y las preferencias individuales. En los Estados Unidos la PEOC suele realizarse cuando al menos

hayan pasado entre 12 y 18 meses desde la última reacción, pero no hay un consenso que establezca unos patrones universales de actuación.

La mayoría de los pacientes con EIPD no presentan IgE específica positiva frente al alimento causal, sin embargo, ésta puede estar presente en el momento del diagnóstico o detectarse durante el seguimiento. La presencia de IgE específica positiva se ha relacionado con una evolución más tórpida y un peor pronóstico<sup>6,41</sup>.

### **1.10 TRATAMIENTO DE LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE LA DIETA**

Los síntomas de EIPD aguda pueden conducir rápidamente a un estado de shock hipovolémico por lo que los pacientes deben ser tratados con premura y de manera adecuada.

#### **1.10.1 Medidas generales**

La prioridad en el manejo de EIPD aguda es conseguir la estabilidad hemodinámica. Para ello es fundamental la sueroterapia con bolos de suero salino fisiológico (20 ml/kg/hora), tantos como sean necesarios, y perfusión continua de suero glucosalino de mantenimiento.

En reacciones más graves, los pacientes pueden requerir oxigenoterapia suplementaria, o ventilación mecánica no invasiva en caso de insuficiencia respiratoria.

Es fundamental identificar el alimento causal e indicar su retirada de la dieta.

### 1.10.2 Tratamiento farmacológico

Aunque no hay suficiente evidencia científica, en la EIPD aguda se recomienda la administración de metilprednisolona intravenosa, en dosis única, y calculada a 1 mg/kg de peso. Parece que la administración de ondansetrón parenteral u oral, a dosis de 0,15-2 mg/kg/dosis, resulta útil para el control de los vómitos en estos pacientes. Aunque hay que vigilar su uso en aquellos pacientes con cardiopatías ya que puede producir un alargamiento del intervalo QT<sup>42,43</sup>.

Los casos más graves pueden requerir fármacos vasoactivos, bicarbonato en caso de acidosis y azul de metileno si aparece metahemoglobinemia.

No está recomendada la prescripción o utilización de autoinyectores de adrenalina, salvo en aquellas EIPD que presenten IgE específica positiva al alimento causal.

## 1.11 MANEJO DIETÉTICO

El último consenso internacional de expertos<sup>7</sup> recomienda alimentar a los niños con EIPD producida por leche de vaca con fórmulas hipoalergénicas extensamente hidrolizadas, ya que numerosos estudios demuestran que la mayoría de los niños las toleran. La fórmula de soja podría ser una alternativa razonable, sobre todo en lactantes mayores de 6 meses; sin embargo, debido a la elevada asociación de EIPD por leche de vaca y soja, sobre todo en población anglosajona, se recomienda una introducción cautelosa.

En los pacientes con EIPD por alimentos sólidos se recomienda la evitación de todos los alimentos del grupo<sup>44</sup>.

Es difícil establecer la dosis mínima del alimento causal capaz de desencadenar los síntomas en los pacientes con EIPD. El umbral de tolerancia

puede estar entre una ración, acorde a la edad del paciente, o en una mínima cantidad, aunque parece que se encuentra, generalmente en un rango superior a un gramo. Por lo tanto, a diferencia de lo que ocurre con la alergia a alimentos mediada por IgE, estos pacientes no suelen tener problemas con las trazas<sup>45,46</sup>.



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

Cuando los cartógrafos del Renacimiento reflejaban en sus mapas una zona jamás pisada por el hombre y, por tanto, seguramente peligrosa, dibujaban una criatura mitológica y escribían debajo *"Hic sunt dracones, aquí hay dragones"*.

## **2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El pescado es el agente etiológico causal más frecuente de EIPD en el área mediterránea. El pronóstico de la EIPD varía en función del alimento responsable y, en el caso de la enterocolitis inducida por proteínas de pescado, éste no parece tan favorable como con otros alimentos sólidos.

El grupo poblacional afectado se encuentra fundamentalmente en la edad pediátrica, coincidiendo el inicio de los síntomas con la introducción de este alimento en su dieta.

La EIPD se considera una enfermedad alérgica no mediada por IgE, sin embargo, en algunos pacientes, cuyo porcentaje varía en función de las series, es posible detectar IgE específica frente al alimento causal, bien desde el inicio de la enfermedad o bien durante el curso evolutivo de la misma.

El único tratamiento disponible actualmente es la evitación del alimento responsable de los síntomas.

Hoy en día, no existe ningún marcador diagnóstico, ya que éste es eminentemente clínico, ni tampoco evolutivo del curso de la enfermedad. Por lo tanto, la prueba de exposición oral controlada con el alimento causal es la única herramienta de la que se dispone para evaluar si el niño ha superado la alergia al alimento.

La prueba de exposición oral controlada (PEOC) no está exenta de riesgos pudiéndose desencadenar síntomas graves tras la misma. No hay una metodología protocolizada sobre cómo debe realizarse la PEOC en estos pacientes. Las recomendaciones del último consenso de expertos son administrar el alimento en dosis fraccionadas de, aproximadamente, 0,3 g del contenido proteico por kg de peso del niño, en tres dosis iguales cada 30

minutos. La última ración se sigue de un periodo de observación de 4 a 6 horas.

## **2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Establecer la necesidad o no de la realización de una dieta completamente exenta de pescado en el caso de niños con enterocolitis inducida por proteínas de pescado o, si es posible, que algunos pescados, filogenéticamente distintos al implicado, puedan ser tolerados.

## **2.3 OBJETIVOS QUE SE DESEAN ALCANZAR**

### **Principal:**

Determinar la necesidad o no de la realización de una dieta completamente exenta de pescado en aquellos niños diagnosticados de enterocolitis inducida por proteínas de pescado.

### **Secundarios:**

- a. Determinar las características demográficas y clínicas de los niños diagnosticados de enterocolitis inducida por proteínas de pescado.
- b. Determinar cuál es el pescado más frecuentemente implicado en el comienzo de la enfermedad.
- c. Determinar el porcentaje de niños que alcanzan tolerancia al pescado, y si ésta fue completa (alergia superada) o parcial (tolerancia a otro pescado diferente filogenéticamente) y la edad de la misma.
- d. Determinar cuáles fueron los pescados tolerados por aquellos niños que no alcanzaron la tolerancia completa.

- e. Establecer una metodología más segura para la realización de la prueba de exposición oral controlada con el pescado.

### 3. MÉTODOS

---

No hay mayor injusticia que tratar a todos por igual.  
*“Everybody is a genius. But if you judge a fish by its ability to climb a tree, it will live its whole life believing that is stupid”.*  
Albert Einstein (1879-1955).

### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se diseñó un estudio ambispectivo y observacional, en el que se incluyeron los niños diagnosticados de enterocolitis por proteínas de pescado, en la Unidad de Alergia Pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, desde enero de 1996 hasta marzo de 2017.

### **3.2 PACIENTES**

#### **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron todos los niños diagnosticados de enterocolitis por proteínas de pescado en el periodo establecido.

#### **Criterios de exclusión:**

Se excluyeron aquellos pacientes con clínica compatible con alergia a pescado mediada por IgE que no cumplían los criterios diagnósticos de enterocolitis inducida por proteínas de pescado.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron un comienzo tardío de la enfermedad, es decir, adolescentes y adultos.

### **3.3 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

El diagnóstico se estableció según los criterios de Sicherer<sup>6</sup>:

1. La exposición repetida al alimento implicado produce diarrea o vómitos de repetición en las siguientes 24 horas, en ausencia de cualquier otra patología que justifique esos síntomas.
2. Las manifestaciones clínicas son exclusivamente gastrointestinales.

3. La retirada del alimento de la dieta conlleva una resolución completa de los síntomas, y/o la reintroducción (PEOC) del alimento implicado provoca vómitos o diarrea en las siguientes 24 horas tras la ingesta.

No se tuvo en cuenta el criterio que establece la edad de comienzo inferior a 9 meses, ya que la clínica coincide con la introducción del alimento en la dieta, y en la población española el pescado se introduce a partir del noveno mes de vida.

Se recogieron los datos demográficos, la presencia de enfermedades atópicas (asma, dermatitis, alergia a otros alimentos mediada o no por IgE), pescado/s implicado/s en el inicio, tolerancia o no a otros pescados, síntomas de EIPD por otros alimentos y la edad de tolerancia completa (si se alcanzó la tolerancia a todos los pescados) o parcial (tolerancia a algún pescado). Los datos se registraron en una base de datos anonimizada.

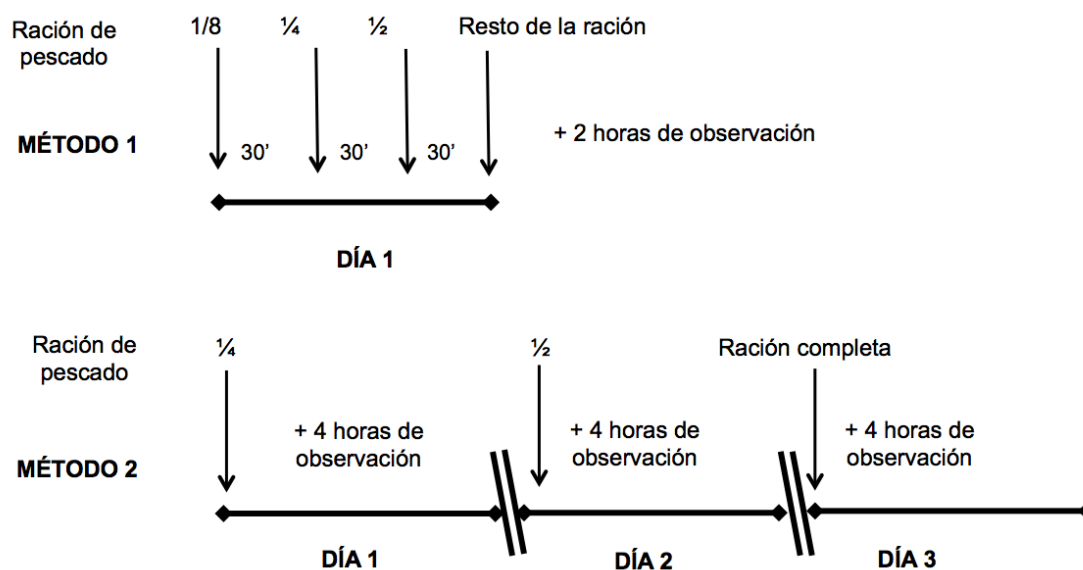
Se realizaron pruebas intraepidérmicas con extractos comerciales de los diferentes pescados, fundamentalmente merluza, bacalao, lenguado, gallo, sardina y atún.

En aquellos niños en los que la prueba intrapidérmica resultó positiva frente a algún pescado, se realizó determinación de IgE total e IgE específica (ImmunoCAP®).

Se realizó una prueba de exposición oral controlada en aquellos casos en los que estaba indicada con finalidad diagnóstica y, durante el seguimiento, en aquellos niños que no habían presentado síntomas de enterocolitis en los últimos doce meses para evaluar tolerancia. Esta se realizó con el pescado implicado en la reacción o con un pescado alternativo, con el objetivo de comprobar si el niño había alcanzado la tolerancia completa o para comprobar la tolerancia a otros pescados. La última PEOC incluida en el estudio se realizó en marzo de 2018.

A lo largo del estudio, la PEOC se ha realizado de dos maneras diferentes. Con el fin de valorar si la gravedad de los síntomas, cuando la PEOC fue positiva, se veía influenciada por cómo se realizaba esta prueba, se compararon las dos metodologías diferentes utilizadas. Hasta el año 2015, la PEOC a la que nos referiremos como Método 1, consistió en dar dosis crecientes del alimento cada 30 minutos completándose la ingesta de la ración, acorde a la edad del niño, en el mismo día. La dosis inicial se correspondía con  $\frac{1}{8}$  (12,5%) de la ración, seguida de  $\frac{1}{4}$  (25%),  $\frac{1}{2}$  (50%) y finalmente el resto de la ración completa. Tras la última toma el niño permanecía en observación dos horas. A partir del año 2015, la metodología de la PEOC, a la que nos referiremos como Método 2, se realizó en 3 días no consecutivos. El primer día se dio una única dosis, correspondiente al 25% de la ración completa, seguida de cuatro horas de observación clínica. Si el niño permanecía asintomático en las siguientes 24 horas, a las 48 horas se dio una toma correspondiente al 50% de la ración completa, seguida de cuatro horas de observación clínica y si continuaba asintomático en las siguientes 24 horas, se daba, al tercer día no consecutivo, una ración completa acorde a la edad del niño seguida de un periodo de observación de 4 horas (Figura 4). Cuando se probó un pescado alternativo, la PEOC con el método 2 se realizó en dos días. El primer día se dio una dosis correspondiente al 40% de la ración completa y si era bien tolerada, manteniendo los mismos tiempos de observación, a las 48 horas se dio la ración completa. Los pacientes en los que la PEOC se realizó siguiendo el Método 1 consumieron la totalidad de la ración en el mismo día mientras que, los pacientes en los que la PEOC se realizó siguiendo el Método 2, consumieron la totalidad de la ración, acorde a su edad, una vez que se había comprobado tolerancia a cantidades menores del alimento.





**Figura 4.** Metodología utilizada en las pruebas de exposición oral controlada.

Durante el seguimiento se recogieron los datos de aquellos niños que alcanzaron la tolerancia completa, es decir que superaron la enterocolitis inducida por proteínas de pescado; de aquellos que sólo alcanzaron tolerancia a algún pescado (tolerancia parcial) y de aquellos niños que no alcanzaron ningún tipo de tolerancia.

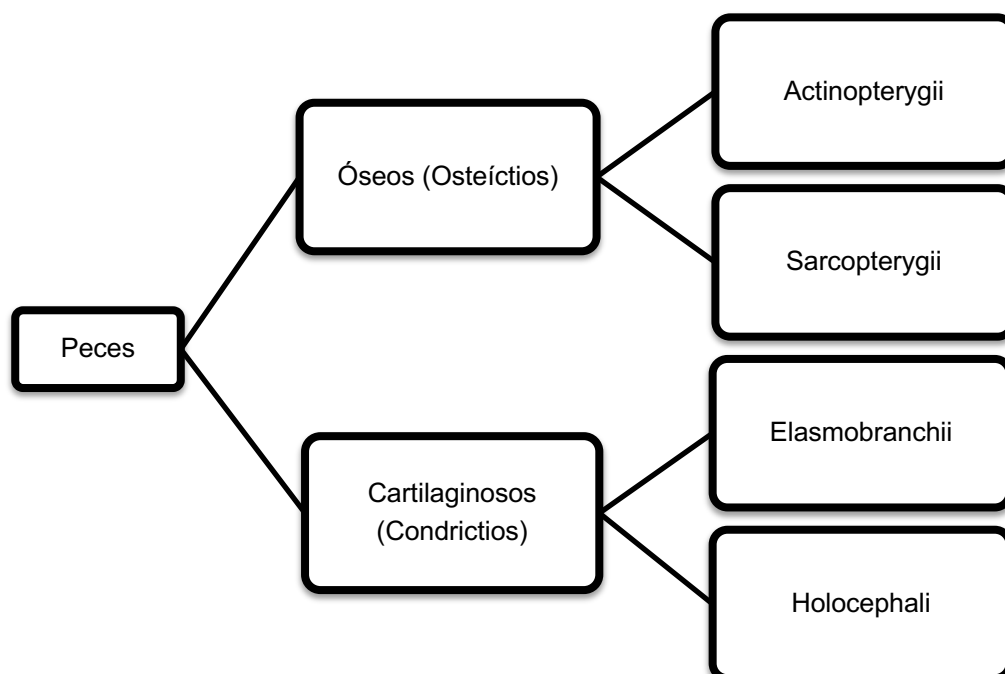
En cuanto a la metodología de la PEOC, en aquellas que resultaron positivas se recogieron los datos de gravedad de la reacción, la necesidad de ser trasladado al Servicio de Urgencias o requerir ingreso.

Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio firmaron el correspondiente consentimiento informado.

### 3.4 PESCADOS ESTUDIADOS

El término pescado se refiere a los peces que se consumen como alimento. Los peces se dividen en dos tipos: Peces óseos (Osteíctios) y peces cartilagosos (Condrictios). Los peces óseos (Osteíctios) representan el mayor grupo de vertebrados con 45 órdenes y más de 435 familias. Los peces óseos se subdividen, a su vez, en Actinopterygii que son los peces óseos con aletas con radios y conforman la familia más frecuente, y Sarcopterygii que comprenden los peces con aletas pares lobuladas.

Los peces cartilagosos (Condrictios) tienen, a diferencia de los anteriores, esqueleto de cartílago. Se pueden subdividir en dos subclases: Elasmobranchii (Elasmobranquios), como son los tiburones y las rayas y Holocephali (Holocéfalos) como las quimeras (Figura 5).



**Figura 5.** Clasificación de los peces.

España ocupa el segundo lugar, tras Portugal, en cuanto a cantidad de pescado consumido se refiere. Los pescados más consumidos en España son merluza (*Merluccius merluccius*), boquerón (*Engraulis encrasicolus*), bacalao (*Gadus morhua*), salmón (*Salmo salar*), lenguado (*Solea solea*), atún (*Thunnus albacares*), dorada (*Sparus aurata*), lubina (*Dicentrarchus labrax*), caballa (*Scomber scombrus*), rape (*Lophius piscatorius*) y trucha (*Salmo trutta*).

En la tabla 3 aparecen desglosados por orden, familia, género y nombre común, los pescados utilizados en el presente estudio y que son los que con más frecuencia se consumen en la edad pediátrica.

CLASE Subclase	ORDEN	FAMILIA	GÉNERO	NOMBRE COMÚN
<b>OSTEÍCTIOS</b> <b>Actinopterygii</b>	Gadiformes	<i>Merlucciidae</i>	<i>Merluccius</i>	Merluza
		<i>Gadidae</i>	<i>Gadus</i>	Bacalao
	Pleuronectiformes	<i>Soleidae</i>	<i>Solea</i>	Lenguado
		<i>Scophthalmidae</i>	<i>Psetta</i>	Gallo
	Perciformes	<i>Scombridae</i>	<i>Thunnus</i>	Atún
		<i>Xiphidae</i>	<i>Xiphias</i>	Pez espada
	Cupleiformes	<i>Engraulidae</i>	<i>Engraulis</i>	Boquerón
		<i>Salmonidae</i>	<i>Salmo</i>	Salmón
	Carchariniformes	<i>Triakidae</i>	<i>Galeorhinus</i>	Cazón
<b>CONDRICTIOS</b> <b>Elasmobranchii</b>				

**Tabla 3.** Clasificación de los pescados estudiados.

### **3.5 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, en fecha 25 de enero de 2016. Código del estudio FPIES\_ALERPED\_01/16.

### **3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

#### **3.6.1 Organización y depuración de los datos**

En primer lugar, se realizó una depuración de los datos llevada a cabo por 2 investigadores de forma independiente. Se verificaron los rangos de las variables cuantitativas y se aplicaron pruebas lógicas para verificar las variables cualitativas.

#### **3.6.2 Aplicación de las técnicas estadísticas**

En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo analizando las características demográficas de los pacientes al inicio del estudio (sexo, edad de la primera reacción, coexistencia de enfermedades atópicas, características de esa primera reacción tales como la clínica presentada o la necesidad de asistencia en urgencias y el pescado implicado) y las características de todas las pruebas de exposición oral controladas realizadas en nuestra muestra (pescado empleado, edad de los pacientes en el momento de la prueba y el resultado de la misma en función de la tolerancia o no al pescado utilizado). Se estimó el porcentaje de las variables cualitativas mientras que en las variables cuantitativas se calculó la media, excepto en aquellos casos donde la variable no cumplía los criterios de normalidad, estimándose entonces la mediana.

A continuación, se analizó en detalle la metodología de las pruebas de exposición oral controladas que habían resultados positivas. Para ello, se dividió la muestra en dos en función de la metodología empleada en la prueba.

Se compararon las distribuciones de las variables de estos dos grupos de pacientes al inicio del estudio mediante test  $X^2$  o test exacto de Fisher si la frecuencia esperada era inferior a 5 en las variables cualitativas y con prueba no paramétrica W de Wilcoxon en las variables cuantitativas.

Para estudiar la influencia del tipo de provocación, la edad, la necesidad de hospitalización o asistencia en Urgencias en la gravedad de las provocaciones se realizaron comparaciones entre grupos mediante la prueba de  $X^2$  excepto si la frecuencia esperada era inferior a 5, que se realizaron mediante el test exacto de Fisher. Además, en aquellos casos en los que se realizaron comparaciones múltiples, se empleó la corrección de Holm. Se estimaron los riesgos relativos (RR) junto con su intervalo de confianza al 95%.

Se construyó un modelo de regresión logístico multinomial para analizar los factores relacionados con la gravedad de las provocaciones. Se incluyeron aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el modelo univariado. Se estudiaron los posibles factores de confusión de acuerdo con la variación de la OR y la precisión de la estimación del modelo.

Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el software Stata (v. 13.1, StataCorp, TX, EEUU).

## 4. RESULTADOS

---

*“Insanity is doing the same thing over and over again and  
expecting different results”.*

Albert Einstein (1879-1955).

## 4.1 CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA POBLACIÓN

Se incluyeron ochenta niños en el estudio, 36 niñas (45%) y 44 niños (55%), con una edad de comienzo de la enfermedad de 10 meses (mediana, IQR: 9 - 11,75 meses).

La edad de los niños en el momento del estudio era de 8,6 años (mediana, IQR: 6,9 - 11,2 años).

Las enfermedades atópicas más prevalentes en nuestra población fueron: dermatitis atópica, rinoconjuntivitis alérgica y asma de características extrínsecas que se encontraron en el 23,75%, 17,5% y 17,5% de nuestros pacientes, respectivamente.

Veintitrés niños asociaron también alergia a otros alimentos mediada por IgE. La mayoría frente a huevo (43,5%), frutos secos (26,1%), frutas/vegetales (26,1%) y leche (17,39%). Nueve (11,25%), de los ochenta niños, presentaron EIPD por otros alimentos, tres por leche (33,3%), tres por marisco (33,3%), uno por huevo (11,1%), uno por fruta/verdura (11,1%) y uno por arroz (11,1%).

La media de reacciones sufridas, por paciente, antes del diagnóstico fue de 4 (rango: 1-10).

Las características de nuestros pacientes aparecen resumidas en la tabla 4.

Los síntomas al comienzo fueron principalmente vómitos (97,5%) o vómitos con diarrea (30%), con un tiempo medio de aparición de la clínica de 126,3 minutos (DE  $\pm$  112,5 minutos) desde la ingesta del pescado causal.

En nuestra población, la presencia de síntomas graves, tales como hipotensión, hipoperfusión o letargia se produjo en el 16,25% de los casos y un 20% de los niños precisaron asistencia en un Servicio de Urgencias al menos en una ocasión antes del diagnóstico.

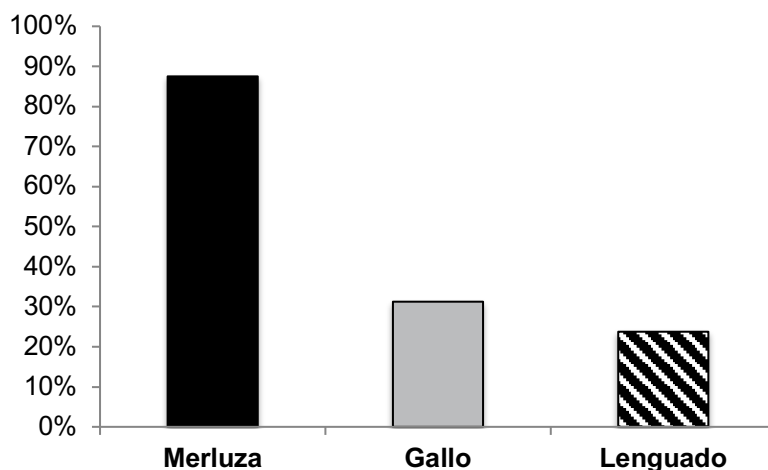
Características	Número de pacientes	Porcentaje (%)
<b>Género:</b>	<b>n=80</b>	
• Masculino	44	55
• Femenino	36	45
<b>Edad de comienzo (meses) (mediana, IQR)</b>	<b>10 (9-11,75)</b>	
<b>Otras enfermedades alérgicas:</b>	<b>29/80</b>	<b>36,25</b>
• Dermatitis atópica	19	23,75
• Rinoconjuntivitis alérgica	14	17,5
• Asma alérgica	14	17,5
<b>Alergia a otros alimentos mediada por IgE:</b>	<b>23/80</b>	<b>28,75</b>
• Huevo	10	43,5
• Frutos secos	6	26,1
• Frutas/verduras	6	26,1
• Leche	4	17,39
<b>Coexistencia de EIPD a otros alimentos:</b>	<b>9/80</b>	<b>11,25</b>
• Leche	3	33,3
• Marisco	3	33,3
• Huevo	1	11,1
• Arroz	1	11,1
• Frutas/verduras	1	11,1
<b>Nº de episodios antes del diagnóstico:</b>		
• Media	4	
• Rango	1-10	
<b>Nº de pacientes con varios episodios:</b>	<b>73/80</b>	<b>91,25</b>
• 2 episodios	14	17,5
• 3 episodios	24	30
• 4 episodios	17	21,25
• 5 episodios	10	12,25
• >5 episodios	8	10
<b>Necesidad de asistencia en Urgencias</b>	<b>16/80</b>	<b>20</b>

**Tabla 4.** Características demográficas y clínicas de la población estudiada.



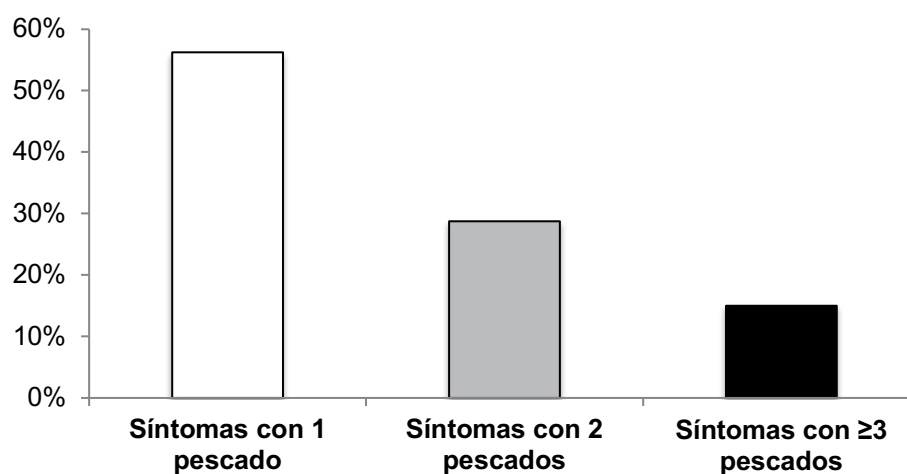
## 4.2 PESCADOS IMPLICADOS EN EL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD

Los pescados más frecuentemente implicados en el comienzo de la enfermedad fueron merluza (*Merluccius merluccius*) (87,5%), gallo (*Lepidorhombus boscii*) (31,25%), y lenguado (*Solea solea*) (23,75%) (Figura 6).



**Figura 6.** Pescados implicados en el comienzo de la enfermedad.

Cuarenta y cinco niños (56,25%) presentaron síntomas con un solo pescado, veintitrés (28,75%) con dos pescados diferentes y doce (15%) con tres o más pescados (figura 7).



**Figura 7.** Distribución de la población según el número de pescados implicados en el comienzo.

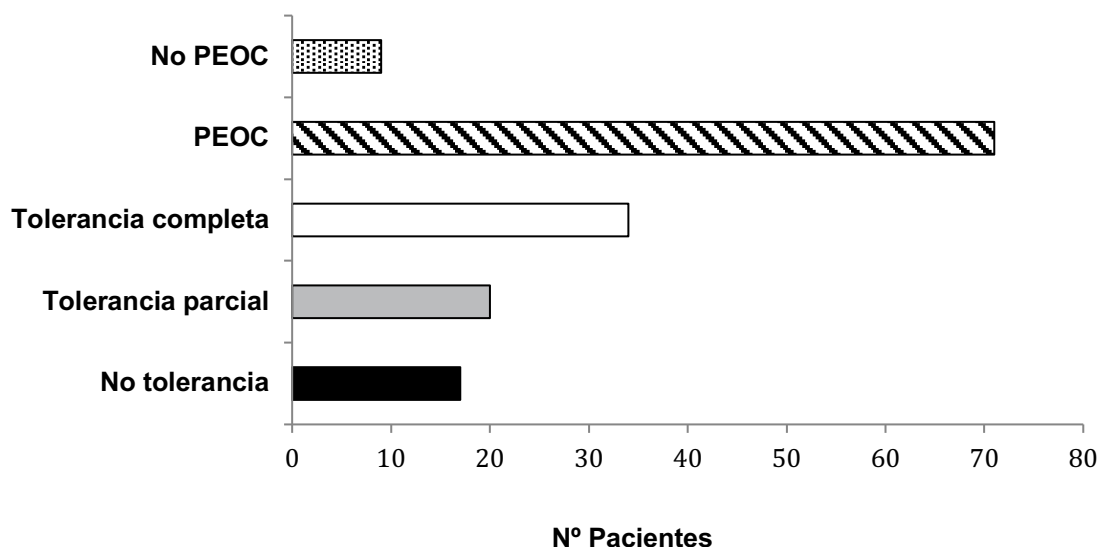
Las pruebas intraepidérmicas con extractos comerciales de pescado fueron positivas para merluza en cuatro de los 80 pacientes (5%), en los que también se detectó IgE específica sérica para el pescado implicado.

### **4.3 PRUEBA DE EXPOSICIÓN ORAL CONTROLADA**

#### **4.3.1 ADQUISICIÓN DE TOLERANCIA (PARCIAL O COMPLETA) EN NUESTRA POBLACIÓN**

Se realizaron 189 pruebas de exposición oral controlada en 71 de los 80 niños (88,75%). Cincuenta y cuatro pacientes alcanzaron tolerancia a algún tipo de pescado (76%). De ellos, 34 (63%) superaron por completo la enfermedad y alcanzaron tolerancia completa a todos los pescados y 20 (37%) toleraron un pescado diferente al implicado, que generalmente fue atún en conserva (*Thunnus albacares*) o pez espada (*Xiphias gladius*). Diecisiete de los 71 niños en los que se realizó la prueba de exposición oral controlada, no toleraron ningún pescado (24%) (figura 8).

No se realizó prueba de exposición controlada en 9 niños, en 3 de ellos no había pasado tiempo suficiente desde la última reacción y los 6 restantes porque no han acudido a las sucesivas revisiones.



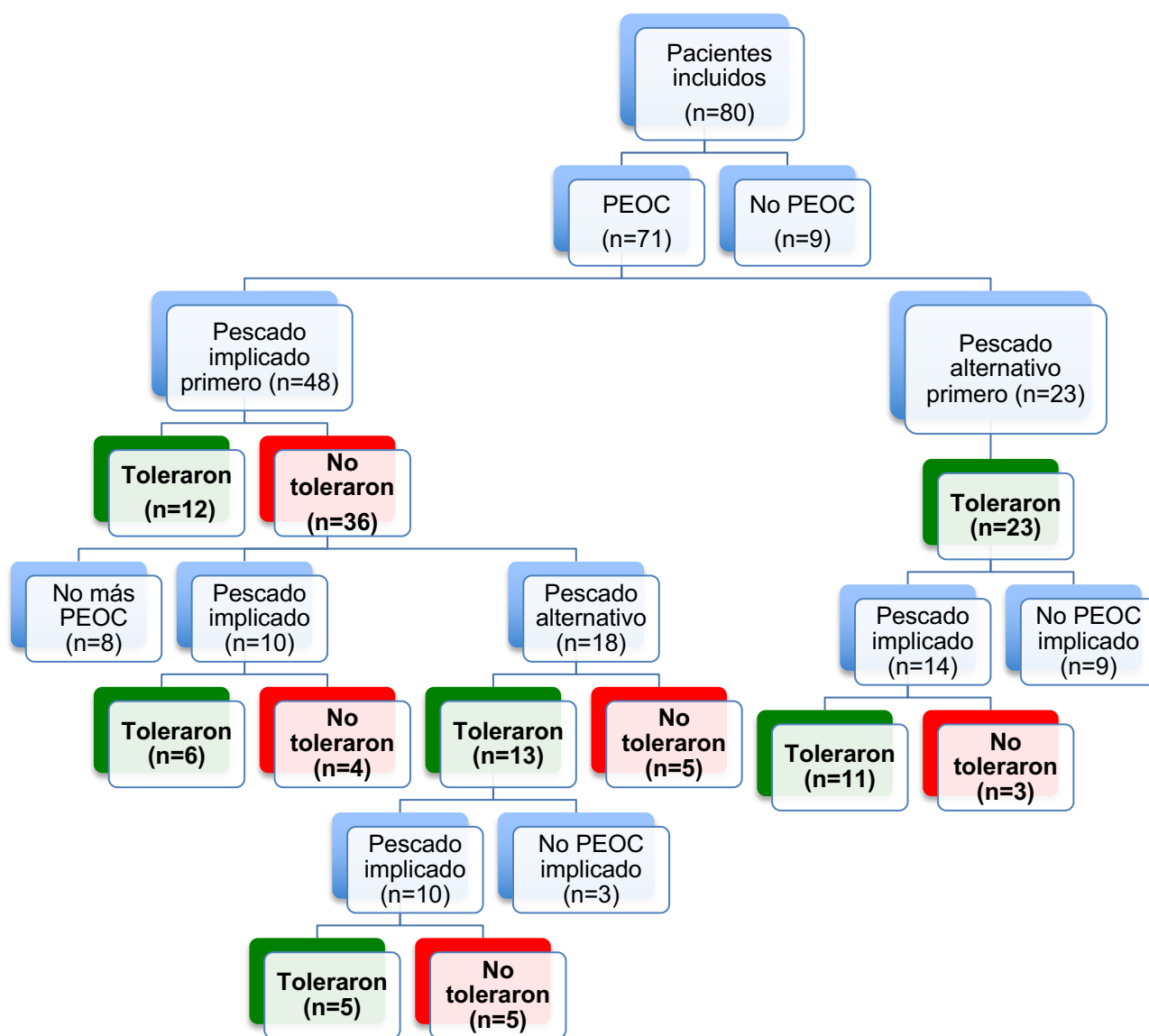
**Figura 8.** Adquisición de tolerancia (completa/parcial) o no tolerancia.

La edad de los niños en los que se administró primero el pescado implicado fue de 2,75 años (mediana, IQR: 1,6 – 3). La edad de los niños en los que se probó primero un pescado alternativo fue de 3 años (mediana, IQR: 2,5 – 3,5). Globalmente la edad de la primera prueba de exposición oral controlada fue de 3 años (mediana, IQR: 2 – 3,1).

En 43 niños se realizó una segunda PEOC a la edad de 4 años (mediana, IQR: 3 – 5,8), y una tercera PEOC, en 22 niños, a los 5,1 años de edad (mediana, IQR: 3,8 – 8). En 11 niños se han realizado al menos 4 PEOC, con una mediana de edad de 6 años (IQR: 4 - 11).

La mayoría de los pacientes (n=48, 67,60%) fueron provocados, en primer lugar, con el pescado implicado. De ellos, doce (25%) toleraron el pescado en la primera prueba de exposición (mediana de edad: 3; IQR: 2,3 - 4) y seis (12,5%) toleraron el pescado implicado años después (mediana de edad: 3,8; IQR: 2,5 – 5). En 8 de los 36 niños que presentaron síntomas con esta primera prueba, no se realizó ninguna otra prueba de exposición oral controlada.

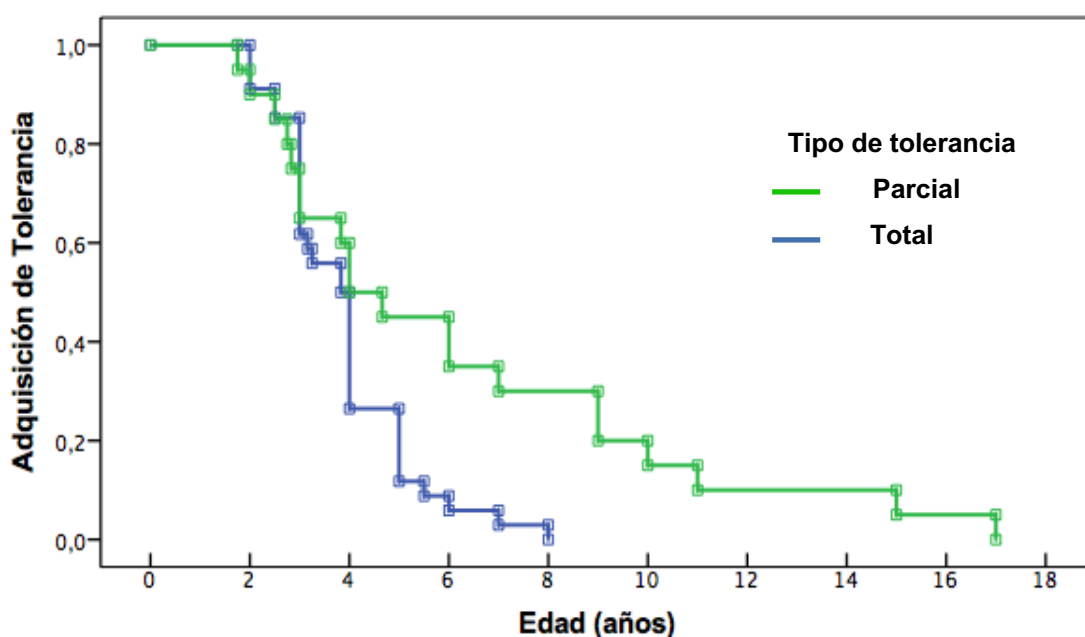
La prueba de exposición oral controlada con pescado alternativo se llevó a cabo en 41 niños. De ellos, en 36 (mediana de edad: 3; IQR: 2,6 - 4,5) resultó negativa, es decir, toleraron sin problemas el pescado y posteriormente, 16 de ellos además alcanzaron la tolerancia completa al cabo de un tiempo. (Figura 9).



**Figura 9.** Diagrama de flujo de las pruebas de exposición oral controlada (PEOC) realizadas en nuestra población

La edad de los niños que alcanzaron la tolerancia completa fue de 3,9 años (mediana, IQR: 3- 4,5) y la edad de tolerancia a un pescado alternativo fue de 3 años (mediana, IQR: 2,2 - 3).

La edad de los niños que fueron posteriormente expuestos al pescado implicado y no superaron la PEOC, y por tanto continuaron con tolerancia parcial fue de 6,2 años (mediana, IQR: 2 - 8) (figura 10).



**Figura 10.** Adquisición de tolerancia, total o parcial, en nuestra población.

La edad de los 17 niños que no alcanzaron ningún tipo de tolerancia fue de 6,5 años (mediana, IQR: 5 - 7). De éstos, tres pacientes eran mayores de 10 años. En uno, la última PEOC se realizó a los 12 años de edad presentando vómitos persistentes, los otros dos niños tenían 16 y 17 años en el momento de la última PEOC confirmándose la no tolerancia. El mayor de ellos precisó ingreso tras la misma por la gravedad de los síntomas.

En nuestro estudio, haber presentado síntomas al inicio de la enfermedad con más de un pescado no implicó un peor pronóstico ya que, 35 de los 80 niños incluidos habían presentado síntomas con al menos dos pescados diferentes, y tan solo 4 pacientes no alcanzaron tolerancia a ninguna variedad de pescado.

#### **4.3.2 COMPARACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA PRUEBA DE EXPOSICIÓN ORAL CONTROLADA**

De las 189 pruebas de exposición oral controlada realizadas en los 71 niños, 75 resultaron positivas en 40 niños. Se comparó la metodología utilizada en aquellas pruebas que habían sido positivas, es decir, en las que los niños habían presentado síntomas, con el objetivo de evaluar si la forma de realizar la PEOC influye en la gravedad de los síntomas.

La gravedad de los síntomas se estableció en base a los criterios del Consenso Internacional para el Diagnóstico y Manejo de la Enterocolitis Inducida por Proteínas de la Dieta, elaborado por el grupo de trabajo de reacciones adversas a alimentos de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología<sup>7</sup>:

- Síntomas leves: 1-2 vómitos y ausencia de letargia.
- Síntomas moderados: > 3 vómitos y letargia moderada.
- Síntomas graves: > 3 vómitos con letargia importante, hipotonía, palidez o cianosis. Se incluyeron también aquellos niños que precisaron ser derivados al Servicio de Urgencias.

El 57,3% (n=43) de las PEOC se realizó administrando el alimento en el mismo día, en dosis fraccionadas cada 30-60 minutos, hasta que se consumía la ración completa con un periodo posterior de observación de dos horas (Método 1).

El 42,7% (n=32) de las PEOC se realizó siguiendo un protocolo propio consistente en fraccionar la ración completa en varios días no consecutivos. Se realizó en dos días cuando se probaba un pescado alternativo y en 3 días cuando se trataba del pescado implicado. Los niños recibieron cada día una sola dosis del alimento, seguida de un periodo de observación de al menos cuatro horas (Método 2).

En diez de los 40 niños la PEOC resultó positiva con ambos métodos.

La edad de los niños que recibieron la ración completa fraccionada en el mismo día (Método 1) fue de 36 meses (mediana, IQR: 18 - 60) mientras que la de los niños que recibieron la dosis fraccionada en varios días (Método 2) fue de 60 meses (mediana, IQR: 31,5 - 84). Existe una diferencia estadísticamente significativa entre las edades de ambos grupos ( $p=0,016$ ). Sin embargo, en el análisis multivariante la edad no produce ningún sesgo en la medida de la gravedad de las PEOC realizadas.

La merluza fue el pescado más frecuentemente utilizado en la PEOC en ambos grupos, en un 67,5% de las pruebas realizadas siguiendo el Método 1 y en 78,1% de los niños que fueron provocados siguiendo el Método 2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al pescado utilizado para la PEOC (Tabla 5).

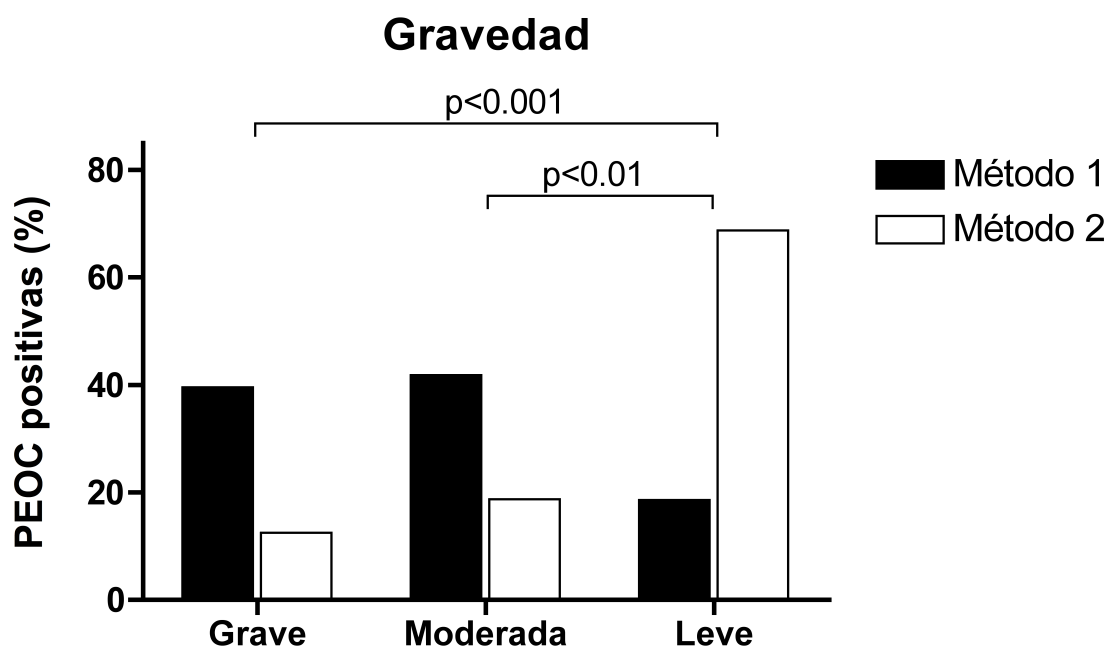
	Método 1 (n=43)	Método 2 (n=32)	
Merluza ( <i>Merluccius merluccius</i> )	67,4%	78,1%	p>0,05
Lenguado ( <i>Solea solea</i> )	11,6%	NR	
Gallo ( <i>Lepidorhombus boscii</i> )	9,30%	NR	
Bacalao ( <i>Gadus morhua</i> )	4,65%	3,12%	p>0,05
Atún en conserva ( <i>Thunnus albacares</i> )	2,32%	15,62%	p>0,05
Sardina ( <i>Sardina pilchardus</i> )	2,33%	NR	
Pez Espada ( <i>Xiphias gladius</i> )	2,32%	3,12%	p>0,05

**Tabla 5.** Pescados utilizados en las pruebas de exposición oral controlada. (NR: No realizado)

Todas las PEOC positivas realizadas siguiendo el Método 1, excepto dos, presentaron síntomas tras la ingesta de la ración completa del pescado, mientras que esto solo ocurrió en seis (18,75%) de las PEOC realizadas siguiendo el Método 2. La mayoría de las PEOC realizadas siguiendo el Método 2 (81,25%) fueron positivas el primer día, cuando los niños tan solo habían consumido el 25% de la ración completa.

Los síntomas de las PEOC realizadas siguiendo el Método 1 fueron en su mayoría moderados (41,9%), seguidos de graves (39,5%) y leves (18,6%). Por el contrario, los síntomas de las PEOC realizadas siguiendo el Método 2 fueron en su mayoría leves (68,8%) y tan sólo en un 18,8% y en un 12,5% los síntomas fueron moderados o graves, respectivamente (Figura 11).



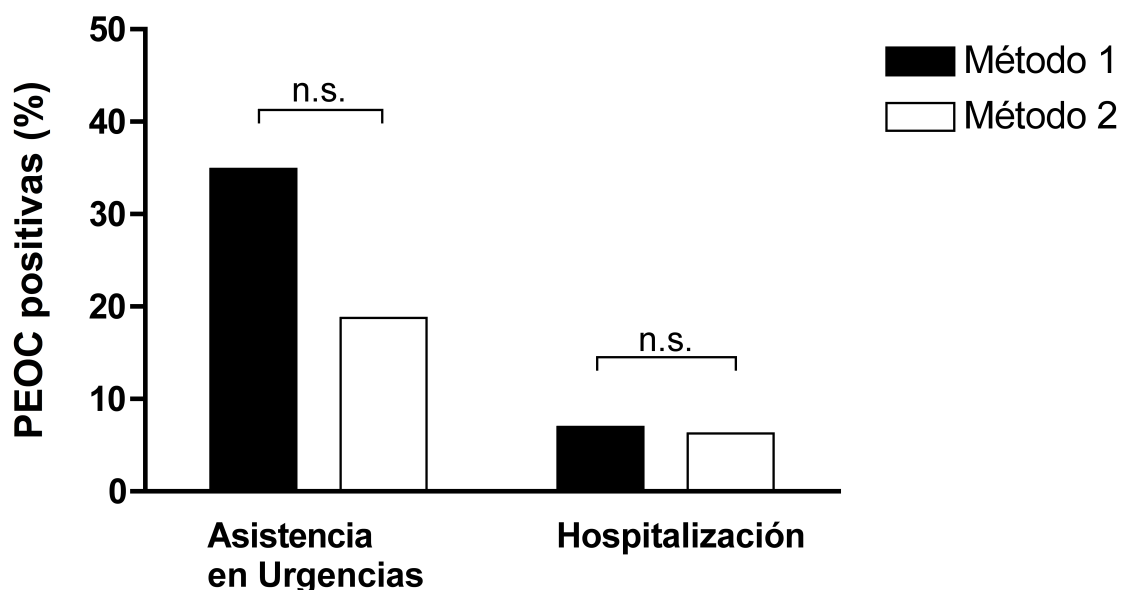


**Figura 11.** Gravedad de la reacción en función de la metodología utilizada.

La probabilidad de presentar síntomas moderados fue 2,23 veces mayor (RR) en los pacientes que consumieron la ración completa el mismo día (Método 1) que en los que la ración se repartió en varios días (Método 2) (IC95%: 1,0 - 4,9) ( $p=0,0001$ )

La probabilidad de presentar síntomas graves fue 3,16 veces mayor (RR) en los niños que consumieron la ración completa el mismo día (Método 1) en comparación con los que la recibieron en varios días (Método 2) (IC95%: 1,2 - 8,5) ( $p<0,001$ ).

Los pacientes cuya PEOC se realizó siguiendo el Método 1 necesitaron con mayor frecuencia ser derivados al Servicio de Urgencias (34,9%) (RR:1,8; IC95%: 0,8 - 4,2) u hospitalizados (7%) (RR:1,1; IC95%: 0,2 - 6,3) en comparación con los pacientes sometidos a PEOC siguiendo el Método 2 (18,8% y 6,25% respectivamente), sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Figura 12).



**Figura 12.** Necesidad de derivación al Servicio de Urgencias u hospitalización tras la realización de la PEOC.

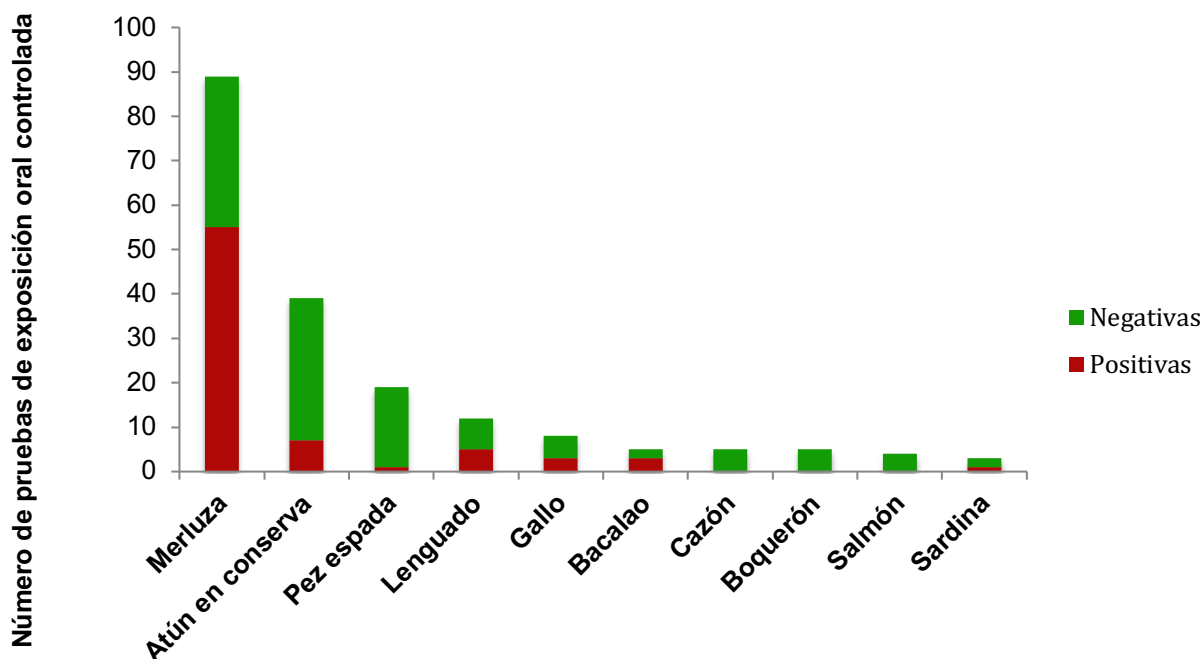
#### 4. 4 ALTERNATIVA A LA DIETA RESTRICTIVA

De las 189 pruebas de exposición oral realizadas la mayoría fueron con merluza (47%), seguido por atún en conserva (20,63%) y pez espada (10%).

En el caso de la merluza la prueba resultó positiva, es decir, los niños presentaron síntomas, en más de la mitad de las ocasiones (61,79%), mientras que la prueba de exposición realizada con atún en conserva o con pez espada tan solo fue positiva en el 17,9% y el 5,6% respectivamente (Figura 13). Los síntomas presentados durante la PEOC fueron similares a los presentados en el comienzo de la enfermedad y el 22,5% de los niños (n=18) requirió derivación a urgencias tras la prueba.

Los pescados alternativos, es decir, que no estaban implicados en ninguna de las reacciones y filogenéticamente eran distintos, mejor tolerados

en nuestra población fueron: atún en conserva, pez espada, boquerón, salmón y cazón.



**Figura 13.** Resultados de la prueba de exposición oral controlada desglosados por pescados.

En nuestro estudio, la probabilidad de no presentar síntomas en la prueba de exposición oral controlada fue cuatro veces mayor en aquellos niños que recibieron primero un pescado alternativo que aquellos en los que se realizó primero con el pescado implicado (OR: 4,0; IC95%: 1,2 - 13,3).

## 5. DISCUSIÓN

---

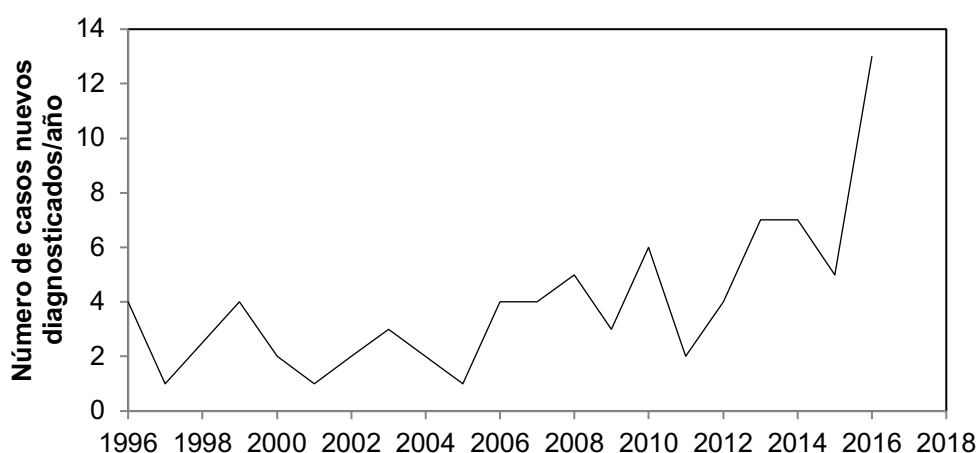
*“L’objet de toute discussion ne devrait pas être le triomphe mais  
le progrès”.*

Joseph Antoine René Joubert (1754-1824).

## 5.1 INCIDENCIA DE LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO

Hasta hace pocos años, la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta (EIPD) se consideraba una patología poco frecuente. Sin embargo, en la última década el número de pacientes diagnosticados ha ido en aumento, así como también lo han hecho las series publicadas. En el área mediterránea, el número de pacientes diagnosticados de EIPD por pescado se ha incrementado significativamente, especialmente en los últimos años<sup>31-33,47-49</sup>. Esto puede deberse a un incremento real de la prevalencia o a un diagnóstico más acertado debido a un mayor conocimiento de la patología.

En nuestro estudio, hemos observado un incremento progresivo en el número de niños diagnosticados de enterocolitis inducida por proteínas de pescado. Así desde el año 1996 hasta el 2006, el número de casos nuevos fue como máximo de 4 con un promedio de 2,44 casos nuevos al año. Sin embargo, en los últimos 10 años, esta incidencia prácticamente se ha duplicado y actualmente el promedio es de 5,6 casos nuevos de enterocolitis inducida por pescado al año (Figura 14). Esto puede ser debido a un incremento en la prevalencia de la enfermedad o, lo que parece más probable, un diagnóstico más correcto debido a un mayor conocimiento de la enfermedad.



**Figura 14.** Número de casos nuevos de enterocolitis inducida por pescado diagnosticados anualmente en nuestro centro.

## **5.2 RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO**

El diagnóstico de EIPD se basa en la historia clínica, en los síntomas exclusivamente digestivos, en la exclusión de otras patologías que los justifiquen y, si es necesario, en el resultado de la prueba de exposición oral controlada.

Debido a la ausencia de pruebas complementarias que resulten diagnósticas en esta patología, es relativamente frecuente que exista un retraso en el diagnóstico. Ya sea por la presentación tardía de los síntomas, que aparece varias horas después de la ingesta, o porque algunos de los alimentos causales, como pueden ser el arroz, la avena o algunas carnes, como la de pollo, con poca frecuencia producen alergia mediada por IgE lo que implica que no se piense en un origen alimentario de los síntomas. Tampoco es infrecuente que se confunda el cuadro clínico con una gastroenteritis aguda, patología mucho más frecuente en la edad pediátrica que la EIPD.

En nuestra población de niños con EIPD por pescado, la media de reacciones sufridas antes del diagnóstico y, por tanto, antes de que se retirara el alimento de la dieta fue de 4 reacciones (rango: 1-10) similar a la encontrada por otros grupos españoles<sup>28,32</sup> y a la descrita en otros países del área mediterránea<sup>43</sup>. Además, 16 de los niños precisaron asistencia en el Servicio de Urgencias en al menos uno de los episodios por la gravedad de los síntomas.

## **5.3 SÍNTOMAS DE LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO**

En nuestro estudio, los síntomas al comienzo fueron mayoritariamente vómitos (97,5%), o vómitos con diarrea (30%). Estos síntomas fueron similares a los descritos con otros alimentos causantes de EIPD. Los síntomas graves,

tales como hipotensión, hipoperfusión o letargia se produjeron en un 16,5% de los niños.

En función de los síntomas presentados al inicio de la enfermedad, la EIPD se clasifica como aguda, en la que los pacientes han de cumplir el criterio mayor, que es la presencia de vómitos en las siguientes 24 horas tras la ingesta del alimento sospechoso o crónica en la que los pacientes presentan vómitos y/o diarrea intermitentes, sin clara relación con el alimento causal.

En nuestra serie, dos de los 80 niños presentaron diarrea sin vómitos como manifestación inicial. En un caso, acompañada de irritabilidad y dolor abdominal, y en el segundo, con deposiciones mucosas. Ambos pacientes presentaron síntomas de EIPD aguda tras la PEOC realizada después de un periodo de dieta exenta de pescado. Estos dos niños resultan muy interesantes porque según los últimos criterios propuestos<sup>7</sup> el diagnóstico sería de EIPD crónica, en la que los síntomas son vómitos intermitentes, diarrea crónica, escasa ganancia pondero-estatural o fallo de medro. Estos síntomas mejoran tras la retirada del alimento, como ocurrió en ambos niños, y con la reintroducción del mismo la clínica es de EIPD aguda, como ocurrió en estos casos tras la PEOC. Estos pacientes no cumplirían criterios actuales de EIPD aguda ya que para ello tendrían que cumplir obligatoriamente el criterio mayor que es la presencia de vómitos en las siguientes 24 horas tras la ingesta del alimento sospechoso en ausencia de los síntomas clásicos, cutáneos y/o respiratorios, de alergia mediada por IgE. Sin embargo, la EIPD crónica tan solo se ha descrito en lactantes, menores de 4 meses, alimentados con fórmula adaptada de proteínas de leche de vaca o soja<sup>7</sup>. Por lo tanto, o estamos ante la presencia de los dos primeros casos de EIPD crónica por alimento sólido, en este caso pescado, o todavía no hemos encontrado unos criterios que nos permitan diagnosticar correctamente a todos los pacientes, que es seguramente lo más probable.

Existe una tercera “variedad” de EIPD, independiente de la forma de presentación, que es la denominada EIPD atípica. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos IgE específicos frente al alimento causal. Estos

anticuerpos pueden estar presentes al comienzo de la enfermedad o aparecer durante el curso evolutivo. Lo cierto es que la mayoría de los pacientes tienen pruebas cutáneas negativas frente al alimento implicado y niveles indetectables de IgE específica sérica. Aunque, en el transcurso de la enfermedad, entre un 4 y un 30% de los niños tienen o tendrán IgE específica positiva<sup>50</sup>.

En nuestro estudio, en 4 de los 80 niños (5%) se detectó IgE específica positiva frente a pescado. Esto es una incidencia considerablemente inferior en comparación con lo descrito en EIPD debida a otros alimentos<sup>37,39</sup>. Sin embargo, en los estudios de González-Delgado y cols.<sup>28</sup>, Ruiz-García y cols.<sup>32</sup>, Vila y cols.<sup>47</sup> y Vázquez-Ortíz y cols.<sup>49</sup> no encontraron ninguna positividad en prueba cutánea o IgE específica en los niños de EIPD por pescado. Sopo y cols.<sup>48</sup> tan solo encuentran positividad de prueba intraepidérmica con lenguado en uno de 61 niños con EIPD, lo que supone una incidencia aún más baja que la objetivada en nuestra serie.

De las cuatro niñas que presentaron IgE específica frente al pescado implicado, en dos la detección de IgE específica frente a la merluza se objetivó en el momento del diagnóstico, y se negativizó en la siguiente revisión realizada a los 12 meses de la primera consulta. Una de ellas ha superado por completo la enfermedad mientras que la otra niña no ha alcanzado ningún tipo de tolerancia. En las otras dos niñas no se detectó presencia de IgE específica frente a pescado en el momento diagnóstico sino durante el curso evolutivo de la enfermedad, a los 3 y 12 años de edad, y los síntomas que presentaron a partir de entonces fueron de alergia a pescado mediada por IgE. Ambas han alcanzado tolerancia parcial y consumen atún en conserva y pez espada.

Aunque son muy pocos pacientes para extrapolar conclusiones, parece que la presencia de IgE específica al inicio de la enfermedad, en nuestro estudio, no fue marcador de peor pronóstico de la misma. Se ha relacionado la presencia de IgE con una peor evolución, sin embargo, las dos niñas en las que se objetivó IgE específica al inicio han presentado una evolución completamente diferente cada una de ellas. En el caso de la detección de IgE específica durante el curso evolutivo, ésta evidenció un cambio en el tipo de



respuesta frente al pescado ya que, estas dos pacientes, no volvieron a presentar síntomas característicos de EIPD, pero sí de alergia a pescado mediada por IgE.

#### **5.4 EDAD DE COMIENZO DE LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO**

La edad de comienzo de la EIPD parece verse influenciada por el momento en el que el alimento es incluido en la dieta<sup>15</sup> aunque se han descrito casos de EIPD de inicio en la edad adulta<sup>34-36</sup>. En nuestro estudio, la edad media de comienzo de los síntomas fue de 10 meses, coincidiendo con la introducción del pescado en la dieta de los niños.

Los primeros criterios diagnósticos establecían una edad inferior a 9 meses<sup>5,6</sup> para el diagnóstico de esta enfermedad. Esto puede ser aplicable para EIPD por proteínas de leche de vaca o soja, sin embargo, en el caso de alimentos sólidos cuya introducción es más tardía, como es el pescado, la edad de presentación es superior a 9 meses, siendo lo habitual que la media oscile entre los 10-12 meses<sup>28,47,49</sup>.

#### **5.5 PREDISPOSICIÓN POR GÉNERO Y COEXISTENCIA DE ENFERMEDADES ATÓPICAS EN LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO**

Aunque la EIPD no tenga una clara predisposición de género, sí se ha descrito cierto predominio en el género masculino<sup>27</sup> y así ocurre en nuestro estudio, donde un 55% de los pacientes eran varones. Curiosamente, en otros estudios donde el número de pacientes con EIPD por pescado es superior al número de EIPD por otros alimentos sólidos, esa ligera predominancia se invierte, con mayor afectación del género femenino<sup>47,48</sup>.

La incidencia que encontramos de coexistencia de otras enfermedades atópicas como la dermatitis, rinoconjuntivitis o asma fue, globalmente, del 36,25%, con un predominio de dermatitis atópica. Estos resultados son similares a lo descrito en otras series.

## **5.6 COEXISTENCIA CON ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE OTROS ALIMENTOS**

La mayoría de los pacientes con EIPD reaccionan frente a un único alimento, sin embargo, en el caso de EIPD por leche de vaca o soja es relativamente frecuente que tengan síntomas con ambos alimentos y que además sean una población de riesgo para desarrollar EIPD con alimentos sólidos, sobre todo por arroz o avena. En 2013, Ruffner y cols.<sup>51</sup> realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron 462 pacientes diagnosticados de EIPD en EEUU. Estos autores encontraron que las proteínas de leche de vaca suponían, con diferencia, el agente etiológico causal más frecuente, afectando al 67% de su población, seguido de la soja en un 41%. Además, un 43,5% de los niños con EIPD por leche de vaca también presentaron EIPD por soja. En cuanto a los alimentos sólidos, los cereales fueron responsables de EIPD en un 25,3% de los pacientes, y la carne y el pescado tan solo afectaron al 6,3% de la población estudiada. En este estudio, hasta un 70% de los pacientes presentaron EIPD con más de un alimento, la mayoría frente a proteínas de leche de vaca, soja o cereales y un 5% presentaron reacciones con más de seis alimentos.

En España, Vila y cols.<sup>47</sup> realizaron, en 2015, un estudio retrospectivo en el que incluyeron 21 niños diagnosticados de EIPD por alimento sólido, de ellos 12 eran niñas y 9 niños. El pescado, en concreto la merluza, fue el alimento sólido más frecuentemente implicado causante de EIPD seguido por los cereales (arroz y maíz, arroz y avena, y trigo). De los 21 niños 3 (14,2%) presentaron EIPD frente a más de un alimento, dos de ellos por merluza y plátano y uno por cereales y proteínas de leche de vaca.

En el estudio de Ruíz-García y cols.<sup>32</sup> en el que incluyeron todos los niños diagnosticados de EIPD en un periodo de 12 años también encontraron que el alimento causal más frecuente de EIPD es la leche de vaca seguido por el pescado. En ese estudio, tan solo un paciente presentó EIPD por más de un alimento, en concreto pescado y legumbres. Ninguno de los niños con EIPD por leche de vaca presentó síntomas con otro alimento. Estos hallazgos son similares a los descritos en Italia por Sopo y cols.<sup>33</sup> quienes no encontraron en su población asociación entre EIPD por leche de vaca y EIPD por soja.

En nuestro estudio, tan solo nueve niños (11,25%) presentaron EIPD frente a otros alimentos distintos del pescado, siendo la leche y el marisco los implicados con mayor frecuencia. Por lo que parece que, en nuestra población, la EIPD por pescado no es un factor de riesgo para desarrollar EIPD por otro grupo de alimentos. Además, tan solo 3 de los 80 niños tenían un diagnóstico previo de EIPD por leche de vaca y estaban tolerando soja sin problemas. Por tanto, en nuestro medio, parece que la EIPD por proteínas de leche de vaca no incrementa el riesgo de presentar EIPD por pescado.

Aunque en otros estudios el arroz es el alimento sólido más frecuentemente implicado<sup>49</sup>, en nuestra población el pescado es, sin duda, el principal responsable de EIPD por alimentos sólidos<sup>31,32,47</sup>, al igual que ocurre en otros países del área mediterránea<sup>33</sup>. Estas diferencias geográficas podrían deberse a los diferentes hábitos culinarios. España e Italia son países con un elevado consumo de pescado lo que podría explicar que se produjese con más frecuencia EIPD por pescado en estos países en comparación con EEUU donde el consumo de pescado es menor. Sin embargo, en Japón, donde el consumo de pescado también es habitual, la EIPD por pescado es infrecuente. Por tanto, estas diferencias en cuanto al alimento causal y a las manifestaciones clínicas de la EIPD posiblemente puedan ser debidas a la existencia de subgrupos o fenotipos poblacionales que hacen que no todos los pacientes se comporten igual frente al mismo alimento<sup>10,22,33</sup>.

Todos los estudios realizados en población mediterránea coinciden en señalar al pescado como el alimento sólido que con más frecuencia produce

EIPD. Sin embargo, difieren en el tipo de pescado causal. En Italia los pescados más frecuentemente implicados son el bacalao (*Gadus morhua*) y el lenguado (*Solea solea*)<sup>48</sup>. En España, la merluza (*Merluccius merluccius*) es el pescado implicado mayoritariamente, sin embargo el segundo lugar lo ocupan el rape (*Lophius piscatorius*)<sup>47</sup> o el lenguado (*Solea solea*), según las series<sup>28,32</sup>. En el estudio de Vázquez-Ortiz y cols.<sup>49</sup> el lenguado fue el segundo agente causal más frecuente pero sin mucha diferencia con el rape, ya que de los 44 niños con EIPD por pescado en su estudio, 19 fueron por merluza (43,18%), 9 por lenguado (20%) y 7 por rape (16%).

Estas pequeñas variaciones poblacionales dentro del área mediterránea, seguramente se deban a los hábitos dietéticos que pueden ser diferentes entre los países e incluso entre regiones del mismo país.

En nuestro estudio, los pescados más frecuentemente implicados en el comienzo de los síntomas fueron merluza (87,5%), gallo (31,25%), y lenguado (23,75%). Casi la mitad de los niños (43,75%) presentaron síntomas con más de un pescado, generalmente merluza y gallo o merluza y lenguado. En los estudios Italianos<sup>48</sup> la asociación más frecuente fue lenguado y bacalao, con una incidencia de EIPD por más de un pescado del 35%.

## 5.7 MANEJO DIETÉTICO DE LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO

Cuando un paciente presenta síntomas de EIPD con un alimento parece lógico evitar los alimentos de la misma categoría. Esto ocurre en los casos de EIPD por cereales en los que se recomienda la evitación de todo el grupo nutricional. Hasta ahora, se recomendaba lo mismo en los casos de EIPD por pescado<sup>44</sup>. Sin embargo, en nuestra población de niños con EIPD por pescado, comprobamos que muchos de ellos toleraban algún pescado alternativo, diferente al implicado, evitando así una dieta restrictiva innecesaria.

Los pescados mejor tolerados en nuestro estudio fueron el atún en conserva (*Thunnus albacares*) y el pez espada (*Xiphias gladius*). Curiosamente, también son los mejor tolerados en aquellos niños con alergia a pescado mediada por IgE dado su bajo contenido en parvalbúmina. Este hallazgo podría apoyar la teoría de la participación de IgE específica local, producida en la mucosa intestinal, en la fisiopatología de la EIPD.

En nuestra población, todos los niños en los que la PEOC se realizó primero con un pescado alternativo lo toleraron sin problemas. La probabilidad de no presentar síntomas durante la PEOC fue 4 veces mayor en aquellos niños que recibieron primero un pescado alternativo que en aquellos en los que se probó primero el implicado.

## 5.8 ADQUISICIÓN DE TOLERANCIA EN LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO

La edad media de los niños que alcanzaron la tolerancia completa fue de 4 años similar a la descrita en otras series<sup>28,47</sup>, pero ligeramente inferior a lo descrito por Vázquez-Ortiz y cols.<sup>49</sup> en cuya serie la tolerancia se alcanza a los 5 años de edad. Lo que parece seguro es que en menores de 4 años de edad no sería recomendable realizar la PEOC con el/los pescado/s implicado/s ya que el riesgo superaría al beneficio, y la probabilidad de haber superado por completo la enfermedad es baja. Sin embargo, en nuestro estudio, la edad media de tolerancia a un pescado alternativo fue de 3 años, y todos los niños en los que se probó primero un pescado diferente al implicado lo toleraron sin problemas, por lo que no sería necesaria una dieta completamente exenta de pescado en estos niños. A la vista de nuestros resultados, proponemos probar primero un pescado diferente al implicado en la reacción y no esperar hasta los 4-5 años de edad del niño para la realización de la PEOC. Los pescados que deberían ser considerados para la PEOC con pescado alternativo son atún en conserva (*Thunnus albacares*), pez espada (*Xiphias gladius*), boquerón (*Engraulis encrasicolus*) y cazón (*Galeorhinus galeus*)<sup>52</sup>.

Nuestro trabajo no es el primero que evidencia la tolerancia de otros pescados, diferentes al implicado. En Italia, Sopo y cols.<sup>48</sup>, en el año 2015, describieron 61 niños con EIPD por pescado de los cuales 15 toleraron un pescado alternativo (5 toleraron lenguado (*Solea solea*), 4 atún en conserva (*Thunnus albacares*), 3 lubina (*Dicentrarchus labrax*), 2 salmón (*Salmo salar*), 1 pez espada (*Xiphias gladius*) y 1 trucha (*Salmo trutta*)). En su serie no encontraron homogeneidad en los datos, ya que gran parte de los pescados alternativos fueron introducidos en el domicilio por los progenitores, siguiendo sus preferencias culinarias. Esta disparidad de tolerancia, junto con un volumen no muy elevado de pacientes, les condujo a concluir que no era posible predecir qué pescados iban a ser mejor tolerados por los pacientes con EIPD por pescado.

En nuestro estudio concluimos que sí podemos indicar qué pescados tienen más probabilidades de ser tolerados por estos niños y, por tanto, no es necesario implementar una dieta totalmente exenta de pescado en los niños con EIPD por este alimento.

Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad de tolerancia al pescado implicado frente al alternativo, sí parece que pueda haberlas en el curso evolutivo de la enfermedad, ya que a partir de los 10 años de edad ninguno de los niños había alcanzado tolerancia completa pero sí tolerancia parcial.

## **5.9 METODOLOGÍA DE LA PRUEBA DE EXPOSICIÓN ORAL CONTROLADA EN LA ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO**

A diferencia de lo que ocurre con la alergia a alimentos mediada por IgE, en el caso de EIPD no se dispone de marcadores diagnósticos ni pronósticos del curso evolutivo de la enfermedad, por lo que la prueba de exposición oral controlada (PEOC) es la única herramienta para confirmar el diagnóstico, en

caso de duda, o para comprobar que se ha adquirido tolerancia al alimento causal.

La PEOC no está exenta de riesgos pudiendo desencadenar síntomas graves tras la misma. No existe una metodología consensuada sobre cómo debe realizarse esta prueba, aunque sí hay descritos varios protocolos en la literatura.

En 1978, Powell<sup>5</sup> estableció la primera metodología de la PEOC en el caso de EIPD por leche de vaca o soja. La prueba se realizaba administrando 100 ml del alimento, en una única toma, cuando el niño se encontraba asintomático por un periodo de al menos dos semanas. Posteriormente Sicherer<sup>53</sup> propuso fraccionar el alimento y administrarlo en tres dosis crecientes cada 45 minutos, sin superar los 3 g de contenido proteico o los 10 g de alimento en cada toma. Si el paciente no presentaba síntomas al cabo de 4 horas de la última toma, se administraba una ración completa acorde a la edad del niño. En 2009, Nowak-Wegrzyn y Muraro<sup>54</sup> propusieron incrementos progresivos del alimento cada hora, y si el niño no presentaba reacción al cabo de 3 horas se le daba una ración completa, en una única toma, acorde a su edad. Katz y cols.<sup>8</sup>, en el año 2011, utilizaban un protocolo similar al utilizado en el caso de alergia a alimentos mediada por IgE, con incrementos progresivos del alimento cada 30 minutos hasta que el niño había consumido la ración completa.

Sopo y cols.<sup>33</sup>, en el año 2012, describieron tres protocolos diferentes utilizados en Italia. El primero, consistía en la administración de 0,4 g/kg de proteína del alimento causal dividido en 3 dosis iguales, servidas cada 3 horas. Si no ocurría ningún efecto adverso al cabo de 4 horas de la última toma, se ofrecía una ración completa acorde a la edad del niño con un periodo de observación posterior de 2 horas. En el segundo protocolo, se administraba una cantidad del alimento igual al 25% de la ración completa; si el niño no presentaba síntomas en las 4 horas siguientes se le servía una porción del 50% de la ración completa con un periodo de observación de otras 4 horas. Si el niño permanecía asintomático, al día siguiente, consumía una ración acorde

a su edad. Por último, en el tercer protocolo, se administraba la mitad de la ración completa, seguido de un periodo de observación de dos horas y a continuación la ración completa con un periodo de observación posterior de 4 horas. En este estudio, los autores encontraron que la mayoría de sus pacientes (78%) presentaban síntomas tras la ingesta de la ración completa (100 g de pescado o 200 ml de leche de vaca) y, que a pesar de ello, fueron tratados exitosamente sin necesidad de tratamiento intravenoso. Por ello, proponen como metodología para las PEOC dar la ración completa, en una única toma, a los niños mayores de 4 años con reacciones leves, y en el caso de menores de 4 años o niños que hayan presentado reacciones moderadas o graves, dar dosis crecientes del alimento a lo largo de 48 horas.

Järvinen y Nowak-Wegrzyn<sup>41</sup> propusieron, en el año 2013, realizar la PEOC administrando entre 0,15 a 0,6 g de proteína por kilo de peso, en tres fracciones iguales, cada 15 minutos y con un periodo de observación posterior a la última toma de 4 horas. Finalmente, Vázquez-Ortiz y cols.<sup>49</sup> proponen raciones de 0,3 g/kg de proteína del alimento causal, sin superar los 3 g de contenido proteico, divididas en 3 porciones iguales y administradas en intervalos de 90 minutos a lo largo del mismo día.

Debido a esta variedad de protocolos en la metodología de la PEOC de los pacientes con EIPD, en el año 2017, el Consenso Internacional para el diagnóstico y manejo de la Enterocolitis Inducida por Proteínas de la Dieta<sup>7</sup> recomendó que el alimento se debía fraccionar en raciones iguales entre 0,06 y 0,6 g/kg del contenido proteico administradas cada 30 minutos, sin superar los 3 g de proteínas o los 10 g del peso neto del alimento, con un periodo de observación clínica final entre 4 y 6 horas.

Todos estos protocolos descritos en la literatura son similares, con pequeñas variaciones en cuanto a la cantidad de contenido proteico administrado en cada ración y los tiempos de espera entre las sucesivas dosis. En todos ellos, excepto en uno de los tres descritos por Sopo y cols.<sup>33</sup> se consume la ración completa en el mismo día.



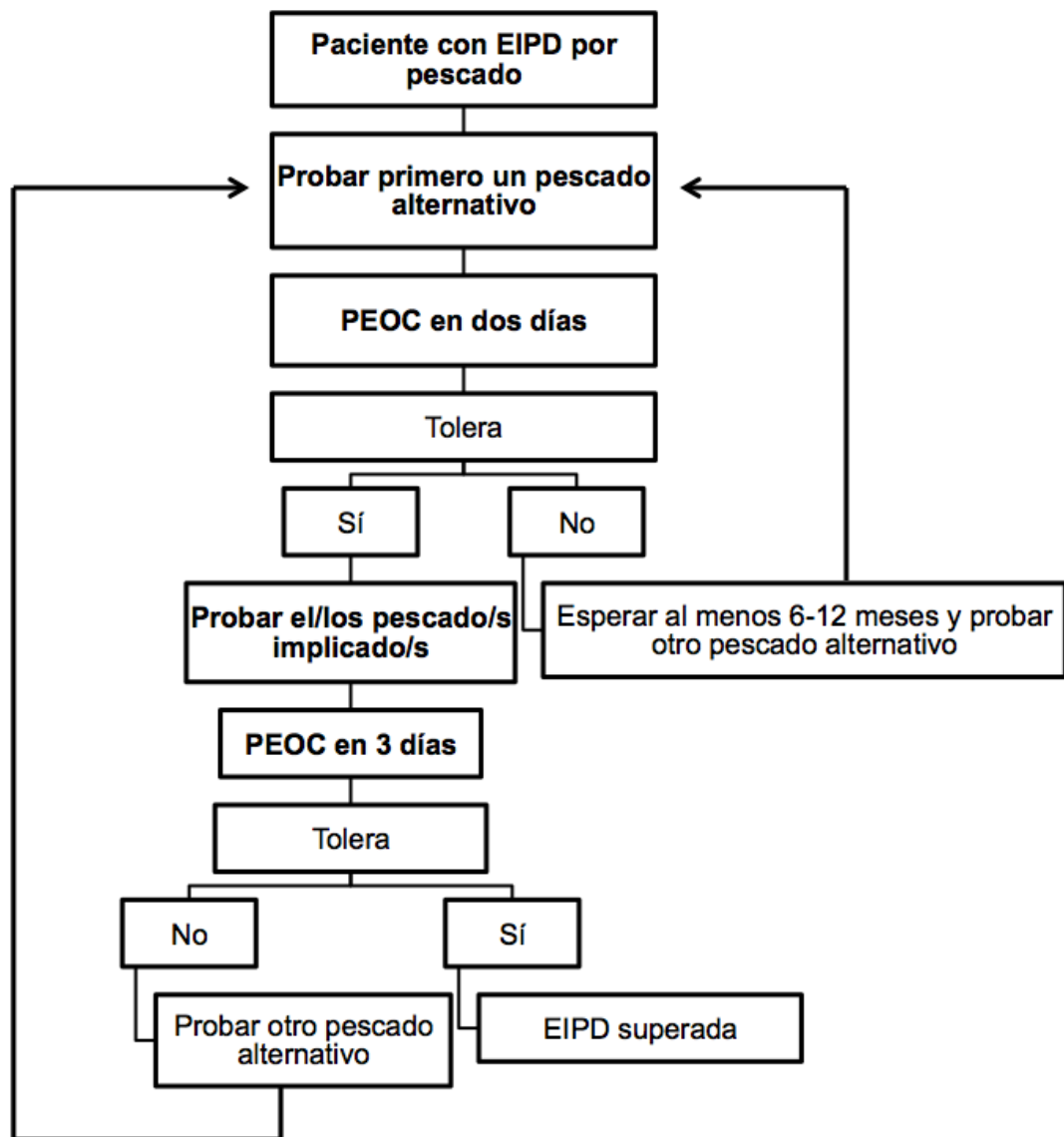
En nuestro estudio, hasta el año 2015 seguíamos un protocolo comparable al propuesto por Katz y cols.<sup>8</sup>, administrando raciones crecientes, comenzando por 1/8 de la ración, cada 30 minutos hasta que el niño consumía una ración completa acorde a su edad. Tras la última dosis el niño permanecía en observación durante dos horas. Con esta metodología, cuando los niños presentaban síntomas, generalmente moderados o graves, ya habían consumido la ración completa. A partir del año 2015, modificamos el protocolo dando dosis únicas en dos o tres días no consecutivos. Después de la ingesta los niños permanecían en observación al menos 4 horas. La elección del número de días en los que se iba a fraccionar la ración completa dependía de si era el pescado implicado en la reacción o si el niño tenía historia de reacciones graves tras la ingesta de pescado, que se daba en 3 días, o si se probaba un pescado alternativo o la clínica era leve, que se fraccionaba en dos días.

Siguiendo nuestro último protocolo (Método 2), hemos conseguido mejorar la seguridad de la PEOC, ya que, cuando ésta fue positiva, la mayoría de los niños presentaron reacciones leves, y el número de reacciones moderadas o graves fue considerablemente menor, en comparación con la metodología propuesta y aceptada actualmente<sup>7</sup> ( $p < 0.001$ ). Esto puede deberse a que la mayoría de los niños que han presentado síntomas con el protocolo propuesto en este estudio, éstos han aparecido el primer día, con una menor cantidad de alimento ingerido, mientras que con la metodología anterior (Método 1), prácticamente todos los niños presentaron síntomas tras la ingesta de la ración completa. Sopo y cols.<sup>48</sup> no encontraron diferencias en la gravedad de los síntomas de los niños que reaccionaron con la ración completa, en comparación con aquellos que reaccionaron tras la ingesta de una menor cantidad del alimento, por lo que concluyen que la cantidad del alimento no parece correlacionarse con la gravedad de los síntomas. Sin embargo, nuestros resultados basados en la experiencia de estos últimos 20 años, sugieren que los síntomas de los pacientes sí están relacionados con la cantidad de alimento ingerida.

Entendemos además, que dado que los síntomas de EIPD son tardíos, con un promedio de inicio de tres horas, dar varias dosis del alimento en el mismo día y espaciadas cada 30 minutos, puede ser contraproducente ya que cuando el niño comienza a presentar síntomas, seguramente, ha ingerido más de lo que en realidad tolera.

Independientemente del protocolo que se escoja, la PEOC en el caso de EIPD es un procedimiento largo. Nuestro nuevo protocolo es más largo que los existentes en la actualidad pero disminuye la gravedad de los síntomas y por tanto incrementa la seguridad de los pacientes.

Además, dado que, en nuestro estudio, la probabilidad de no presentar síntomas durante la PEOC fue 4 veces mayor cuando se probó un pescado alternativo, proponemos el siguiente algoritmo terapéutico para los pacientes con enterocolitis inducida por proteínas de pescado (Figura 15):



**Figura 15.** Algoritmo de manejo propuesto para los pacientes diagnosticados de enterocolitis inducida por proteínas de pescado.

Con los resultados de este estudio demostramos que probando inicialmente un pescado alternativo y fraccionando la toma en varios días, no solo se consigue evitar dietas restrictivas innecesarias, sino que además se reducen los riesgos de las pruebas de exposición oral controlada y se mejora la seguridad de los niños diagnosticados de enterocolitis inducida por proteínas de pescado.

## 6. CONCLUSIONES

---

*“In all the activities it is healthy, from time to time, to put a question mark on those things that for a long time have been given as safe”.*

Bertrand Russell (1872-1970).

1. Los niños con enterocolitis inducida por proteínas de pescado no necesariamente tienen que eliminar todos los pescados de la dieta ya que hay algunos, como el atún en conserva y el pez espada, que pueden ser bien tolerados por estos pacientes.
2. Los niños con enterocolitis inducida por proteínas de pescado presentan unas características demográficas y clínicas similares a los de otras poblaciones en las que el agente causal es diferente. Sin embargo, la frecuencia de enterocolitis “atípica” (IgE específica positiva frente al alimento) es más infrecuente que en el caso de enterocolitis inducida por proteínas de otros alimentos.
3. El pescado que con más frecuencia produce enterocolitis inducida por proteínas en nuestra población es la merluza, seguida por el gallo y el lenguado. Estos pescados son los de consumo más habitual en nuestro medio.
4. En nuestro estudio, el 76% de los niños con enterocolitis inducida por proteínas de pescado toleraron algún pescado. De éstos, el 63% superaron la enfermedad, es decir, alcanzaron tolerancia completa a todos los pescados y el 37% toleraron un pescado filogenéticamente diferente al implicado en el comienzo de la enfermedad. La edad de los niños que alcanzaron la tolerancia completa fue de 3,9 años mientras que la edad de los niños con tolerancia parcial fue de 3 años.
5. Los pescados alternativos mejor tolerados por los niños que no alcanzaron tolerancia completa fueron: atún en conserva, pez espada, boquerón, salmón y cazón.
6. Dado que no se dispone de ningún marcador de la enfermedad, todos los pacientes diagnosticados o con sospecha de enterocolitis inducida por proteínas de la dieta han de someterse, al menos en una ocasión, a una prueba de exposición oral controlada. La prueba de exposición no

está exenta de riesgos y muchos pacientes presentan síntomas moderados o graves tras la misma. Con este estudio concluimos que los niños que consumen la ración completa fraccionada en el mismo día tienen mayor riesgo de presentar reacciones moderadas y graves cuando la prueba de exposición oral controlada resulta positiva y que la nueva metodología que proponemos para el manejo de los niños diagnosticados de enterocolitis inducida por proteínas de pescado, ha demostrado ser más segura que las descritas hasta el momento.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Von Sydow G: Some cases of cow's milk idiosyncrasy. *Acta Paediat Scand* 1939; 23: 383.
2. Ikola RA. Severe intestinal reaction following ingestion of rice. *Am J Dis Child* 1963; 105: 281-4.
3. Gryboski J. Gastrointestinal milk allergy in infancy. *Pediatrics* 1967; 40: 354-62.
4. Goldman, A. S., Anderson D. W., Sellers W. A., Saperstein S., Kniter W. T, Halpern S. R. Milk allergy. I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. *Pediatrics* 1963; 32: 425-43.
5. Powell GK. Milk and soy induced enterocolitis of infancy: clinical features and standarization of challenge. *J Pediatr* 1978; 93: 553-60.
6. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998; 133: 214-19.
7. Nowak-Wegrzyn A et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive Summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1111-26.
8. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:647-53.
9. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE. Food protein-induced enterocolitis síndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1323-30.
10. Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, Tovo PA. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed though breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 679-80.
11. Tan J, Cambell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant-an uncommon entity. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:873.
12. Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, Tardón SD, San José MM, López PA, Bermejo TB, Teruel SQ, Echeverría Zudaire LÁ. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great



- unknown-results of the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol* 2018. *In press*.
13. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009; 123: e459-64.
  14. Leonard S and Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107: 95-101.
  15. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014; 14: 208-16.
  16. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975; 50: 351-6.
  17. Freier S, Kletter B, Gery I, Lebenthal E, Geifman M. Intolerance to milk protein. *J Pediatr* 1969; 75:623-31.
  18. Fontaine JL, Navarro J. Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy. *Arch Dis Child* 1975; 50: 357-62.
  19. Savilahti E. Immunochemical study of the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. *Gut* 1973; 14: 491-501.
  20. Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1108-13.
  21. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta 1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine of infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 150-4.
  22. Nomura I, Morita H, Hosokawa S et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 685-8, e1-8.
  23. Goswami R, Blazquez AB, Kosy R, Rahman A, Nowak-Wegrzyn A, Berin C. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1885-96.

24. Morita H, Nomura I, Orihara K et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 590-2, e1-6.
25. Konstantinou G, Bencharitiwong R, Grishin A, Caubet JC, Bardina L, Sicherer S, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. The role of casein-specific IgA and TGF-beta in children with food protein-induced enterocolitis syndrome to milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 25: 651-6.
26. Caubet JC, Bencharitiwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MD, Nowak-Węgrzyn A. Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 572-83.
27. Vila L. Latest Insights on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: An Emerging Medical Condition. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28:12-23.
28. González-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, Clemente F, Flores E, Velásquez L, Rubio G, Fernández J. Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 269-75.
29. Manti S, Leonardi S, Salpietro A, Del Campo G, Salpietro C, Cuppari C. A systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome from the last 40 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118: 411-18.
30. Nowak-Węgrzyn A, Jarockta-Cyrta E, Moschione Castro APB. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017; 27: 1-18.
31. L. Zapatero Remón, E. Alonso Lebrero, E. Martín Fernández and M.I. Martínez Molero. Food protein-induced Enterocolitis Syndrome Caused by Fish. *Allergol et Immunopathol* 2005; 33: 312-6.
32. Ruíz-García M, Escudero Díez C, Sánchez García S, Rodríguez del Río P, Ibañez MD. Diagnosis and natural history of food-protein induced enterocolitis syndrome in children from a tertiary hospital in central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 354-6.

33. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1257-65.
34. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1199-200.
35. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 355-7 e1.
36. Gonzalez-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, Cueva B, Fernández J. Food protein-induced enterocolitis-like syndrome in a population of adolescents and adults caused by seafood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. *Article in press*.
37. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 382-9.
38. Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976; 88: 840-4.
39. Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 297-303.
40. Fiocchi, A., Claps, A., Dahdah, L., Brindisi, G., Dionisi-Vici, C., & Martelli, A. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 246-54.
41. Järvinen, K. M., & Nowak-Węgrzyn, A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 317-22.
42. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wood RA. Use of ondasetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1219.

43. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164: 137
44. Leonard S and Nowak-Wegrzyn A. Manifestations, Diagnosis, and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012, 24: 739-45.
45. Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 217-21.
46. Sopo SM, Iacono ID, Greco M and Monti G. Clinical management of food protein-induced enterocolitis síndrome. *Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 240-45.
47. Vila L, García V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis síndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 621-3.
48. Miceli Sopo S, Monaco S, Badina S, Longo G, Novembre E, Viola S, Monti G. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 731-36.
49. Vazquez-Ortiz M, Machinena A, Domínguez O, Alvaro M, Calvo-Campoverde K, Giner MT, Jiménez-Feijoo R, Lozano J, Piquer M, Dias M, Folqué MDM, Plaza AM. Food protein-induced enterocolitis syndrome to fish and egg usually resolves by 5 years in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 521-5.
50. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1114-24.
51. Ruffner M, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whiteford T, Spergel J. FPIES: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 343-9.
52. Infante S, Marco-Martín G, Sánchez-Domínguez M, Rodríguez-Fernández A, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag P, Morales-Cabeza C, Zubeldia JM, Zapatero L. Food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: Not necessarily a restricted diet. *Allergy* 2018; 73: 728-32.

53. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 149-56.
54. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 371-7.

## 8. ANEXOS

---

## 8.1 FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

Nº Paciente \_\_\_\_\_ F. Nac: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: M/F Edad del diagnóstico: \_\_\_\_\_

Clínica de debut: Se permite multirrespuesta

- ☐ Vómitos: Tiempo desde la ingesta \_\_\_\_\_
- ☐ Diarrea: Tiempo desde la ingesta \_\_\_\_\_
- ☐ Hipotensión
- ☐ Deshidratación
- ☐ Frialdad
- ☐ Cianosis
- ☐ Shock
- ☐ Otros \_\_\_\_\_

Pescado implicado en reacción previa al diagnóstico: Se permite multirrespuesta

- ☐ Merluza
- ☐ Bacalao
- ☐ Lenguado
- ☐ Gallo
- ☐ Sardina
- ☐ Atún
- ☐ Pez espada
- ☐ Salmón
- ☐ Boquerón
- ☐ Cazón
- ☐ Otro \_\_\_\_\_

Nº de reacciones presentadas antes del diagnóstico: \_\_\_\_\_

Visitas a Urgencias antes del diagnóstico: \_\_\_\_\_

Estudio Alergológico:

1. Pruebas cutáneas con batería de pescados:

☐ Negativas

☐ Positivas: Especificar pescado \_\_\_\_\_

2. Presencia de IgE específica:

☐ Negativa

☐ Positiva: Especificar pescado \_\_\_\_\_

3. Pruebas epicutáneas Si\_\_\_\_/No\_\_\_\_/Pescado\_\_\_\_\_

El diagnóstico de enterocolitis por proteínas de pescado se ha establecido por:

☐ Historia Clínica compatible

☐ Prueba de exposición oral controlada (PEOC)

Presencia de enfermedades atópicas:

☐ Rinoconjuntivitis alérgica

☐ Asma alérgica

☐ Dermatitis atópica

☐ Alergia a otros alimentos mediada por IgE

☐ Enterocolitis por otras proteínas de la dieta

☐ No tiene



Alergia a otros alimentos mediada por IgE

- ☐ Proteínas de leche de vaca
- ☐ Huevo
- ☐ Cereales
- ☐ Frutos secos
- ☐ Mariscos
- ☐ Carnes
- ☐ Frutas
- ☐ Verduras
- ☐ No tiene

Enterocolitis por otras proteínas de la dieta

- ☐ Proteínas de leche de vaca
- ☐ Huevo
- ☐ Cereales
- ☐ Frutos secos
- ☐ Mariscos
- ☐ Carnes
- ☐ Frutas
- ☐ Verduras
- ☐ No tiene

Durante el control evolutivo:

1. N° de PEOCs \_\_\_\_\_
2. Edad a la que se ha realizado la PEOC: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
3. Pescado con el que se ha realizado la PEOC:

- ☐ Merluza: N° de PEOCs Positivas \_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Bacalao: N° de PEOCs \_\_\_\_ Positivas \_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Lenguado: N° de PEOCs \_\_\_\_ Positivas\_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Gallo: N° de PEOCs \_\_\_\_ Positivas \_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Sardina: N° de PEOCs \_\_\_\_ Positivas \_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Atún: N° de PEOCs \_\_\_\_ Positivas \_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Pez espada: N° de PEOCs \_\_\_\_ Positivas \_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Salmón: N° de PEOCs \_\_\_\_ Positivas \_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Boquerón: N° de PEOCs \_\_\_\_ Positivas \_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Cazón: N° de PEOCs \_\_\_\_ Positivas \_\_\_\_/Negativas\_\_\_\_
- ☐ Otro \_\_\_\_\_

4. Síntomas tras PEOC positiva: Se permite multirrespuesta

- ☐ Vómitos: Tiempo desde la ingesta \_\_\_\_\_
- ☐ Diarrea: Tiempo desde la ingesta \_\_\_\_\_
- ☐ Hipotensión
- ☐ Deshidratación
- ☐ Frialidad
- ☐ Cianosis
- ☐ Shock
- ☐ Otros \_\_\_\_\_

5. Precisé asistencia en Urgencias: Si\_\_\_\_/No\_\_\_\_

6. Tolerancia:

- ☐ Parcial
- ☐ Completa

7. En caso de tolerancia parcial indicar qué pescados tolera:

- ☐ Atún
- ☐ Pez espada
- ☐ Cazón
- ☐ Boquerón
- ☐ Otro \_\_\_\_\_

8. Edad a la que se ha alcanzado la tolerancia Parcial  
\_\_\_\_\_/Completa\_\_\_\_\_

## 8.2 CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

### **Hoja de información a los padres y/o tutores legales y pacientes mayores de edad**

TÍTULO: "ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO"

CÓDIGO DE PROMOTOR: FPIES\_ALERPED\_01/16

PROMOTOR: Sonsoles Infante Herrero, Servicio de Alergia.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Sonsoles Infante Herrero, Servicio de Alergia.

CENTRO: HGU GREGORIO MARAÑÓN.

### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo con la legislación vigente. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en este estudio es voluntaria por lo que puede decidir no participar o cambiar su decisión y revocar el consentimiento en cualquier momento, sin que ello altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en el tratamiento.

### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se le está pidiendo que participe en un estudio de investigación porque su hija/o está diagnosticado de Enterocolitis por proteínas de pescado.

**¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

Determinar la incidencia, características clínicas e inmunológicas de los niños diagnosticados de enterocolitis por proteínas de pescado en el Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde el año 1996.

**¿Cómo se va a realizar en estudio?**

El estudio se realizará en el Servicio de Alergia en el Hospital Materno-Infantil. El hecho de que acceda a colaborar en este estudio no supondrá ninguna alteración en el programa de controles en el hospital, ni se someterá a ningún procedimiento distinto a los que recibiría por parte de su médico si no participara en el estudio.

Se recogerán los datos de la historia clínica, demográficos, características de la enfermedad, desarrollo de tolerancia completa o parcial y evolución.

**BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

La atención médica recibida no variará independientemente de la participación o no en el estudio. En consecuencia, no obtendrá ningún beneficio directo de la participación en el mismo y por lo tanto ningún riesgo adicional. No obstante, la información obtenida de todos los participantes en el estudio nos será de gran utilidad para mejorar el conocimiento que tenemos hoy día de esta patología y ello permitirá idear formas de manejo y tratamiento mejores de las que poseemos en la actualidad. Esperamos que sea útil para el mejor manejo de esta enfermedad en el futuro.

**CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico y colaboradores del estudio podrán relacionar dichos datos con la historia clínica. Por la tanto, la identidad del participante en el estudio no será revelada a persona alguna. El acceso a la información personal quedará restringido al médico y colaboradores del estudio, y al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

#### COMPENSACIÓN ECONÓMICA

La participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Tampoco se abonará ningún tipo de compensación económica.

#### OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide revocar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

### **Hoja de información para el menor maduro (Mayor de 12 años)**

TÍTULO: "ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE PESCADO"

CÓDIGO DE PROMOTOR: FPIES\_ALERPED\_01/16

PROMOTOR: Sonsoles Infante Herrero, Servicio de Alergia.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Sonsoles Infante Herrero, Servicio de Alergia.

CENTRO: HGU GREGORIO MARAÑÓN.

#### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a ti para informarte sobre un estudio de investigación en el que se te invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo con la legislación vigente. Nuestra intención es que recibas la información necesaria para que puedas decidir si quieres o no participar en este estudio. Para ello lee esta hoja

informativa con atención y nosotros te aclararemos las dudas que puedan surgir después de la explicación.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

La participación en este estudio es totalmente voluntaria por lo que puedes decidir no participar o cambiar su opinión en cualquier momento, sin ningún problema.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Estás diagnosticado de una alergia a pescado distinta de la que tiene otros niños y por este motivo te pedimos que nos ayudes en este estudio.

#### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

El objetivo de nuestro estudio es estudiar las características de los niños que tienen una alergia a pescado igual que la tuya.

#### **¿Cómo se va a realizar en estudio?**

El estudio se realizará en el Servicio de Alergia en el Hospital Materno-Infantil. Participar en el estudio no supone hacer más pruebas de las normales.

#### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

La participación en estudio no implica beneficios ni riesgos adicionales, pero nos sirve para ayudar a otros niños que tienen una alergia como la tuya.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

Los datos obtenidos de la participación en el estudio no serán conocidos por nadie salvo por los médicos que forman parte del estudio.

#### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Puedes decidir no participar más en el estudio cuando quieras.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES Y/O  
REPRESENTANTES LEGALES**

Código del Estudio: FPIES\_ALERPED\_01/16

Título: "ENTEROCOLITIS POR PROTEÍNAS DE PESCADO"

Yo (nombre y apellidos)

.....

En calidad de .....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer suficientes preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo revocar la participación en el estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en la atención médica.

Presto libremente mi conformidad para la participación en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del padre/madre/representante legal

Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:



**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENOR  
MADURO (MAYOR DE 12 AÑOS)**

Código del Estudio: FPIES\_ALERPED\_01/16

Título: "ENTEROCOLITIS POR PROTEÍNAS DE PESCADO"

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer suficientes preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo anular mi participación en el estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto afecte a mi atención médica.

Estoy de acuerdo en la participación en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del menor:

Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

### 8.3 PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Durante la elaboración de la investigación que se presenta en esta Tesis Doctoral, se han publicado los resultados en revistas y en congresos científicos nacionales e internacionales.

#### PUBLICACIONES

- **Infante S**, Marco-Martín G, Sánchez-Domínguez M, Rodríguez-Fernández A, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag P, Morales-Cabeza C, Zubeldia JM, Zapatero L. Food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: Not necessarily a restricted diet. *Allergy* 2018; 73:728-32.
- **Infante S**, Marco-Martín G, Zubeldia JM, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag P, Morales-Cabeza C, Zapatero L. Oral food challenge in food protein-induced enterocolitis síndrome by fish: is there any room for improvement?. *Int Arch Allergy Immunol*. *En proceso de revisión*.

#### COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES

- FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) por pescado. **S. Infante Herrero**, V. Fuentes-Aparicio, A. D'Oleo, E. Alonso Lebrero, L. Zapatero Remón. Comunicación oral en el Simposio Internacional de Alergia alimentaria. Celebrado en Barcelona entre el 10 y el 12 de noviembre de 2011.
- Nueva metodología para la prueba de exposición oral controlada en enterocolitis inducida por proteínas de la dieta. **S. Infante**, G. Marco-Martín, J.M. Zubeldia, L. Zapatero. Comunicación oral presentada en el

XXXI Congreso de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) celebrado en Valencia del 24 al 27 de octubre de 2018.

- Enterocolitis crónica por merluza. V. Albéndiz Gutiérrez, **S. Infante**, V. Fuentes-Aparicio, P. Cabrera-Freitag, C. Morales-Cabeza, L. Zapatero. Póster presentado en el XXXI Congreso de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) celebrado en Valencia del 24 al 27 de octubre de 2018.
- Enterocolitis inducida por calabacín. A. García de la Fuente, C. Morales-Cabeza, P. Cabrera-Freitag, A. Alvarez-Perea, V. Fuentes-Aparicio, **S. Infante**. Póster presentado en el XXXI Congreso de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) celebrado en Valencia del 24 al 27 de octubre de 2018.
- Enterocolitis inducida por proteínas de la dieta (FPIES). ¿Mejoramos si cambiamos?. M<sup>a</sup> Dolores López, Patricia González, Marta Rodríguez, **Sonsoles Infante**. Comunicación oral de enfermería presentada en el XXXI Congreso de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) celebrado en Valencia del 24 al 27 de octubre de 2018.

## COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES

- Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome caused by fish: Clinical features of children population in Madrid. Sánchez M, Rodríguez A, Zapatero L, Alvarez-Perea A, Fuentes-Aparicio V, **Infante S**. Póster discusión presentado en el Congreso Anual de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) celebrado en Viena, Austria, del 11 al 15 de junio de 2016.
- Diagnostic criteria for acute FPIES: what are we missing?. Argiz L, Machinena A, Echeverría L, Blasco C, Prieto A, **Infante S**, Vila L,

González P y Vazquez-Ortiz M on behalf of the BIO-FPIES study network. Póster presentado en el Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM) organizado por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) celebrado en Copenhague, Dinamarca, del 18 al 20 de octubre de 2018.

## **PREMIOS**

- **Premio a la mejor comunicación oral** al trabajo titulado “Nueva metodología para la prueba de exposición oral controlada en enterocolitis inducida por proteínas de la dieta” otorgado por el comité científico y organizador del XXXI Congreso de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica celebrado en Valencia del 24 al 27 de octubre de 2018.